

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-523380

(P2003-523380A)

(43) 公表日 平成15年8月5日 (2003.8.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 213/57		C 0 7 D 213/57	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/4418		A 6 1 K 31/4418	4 C 0 6 3
31/443		31/443	4 C 0 7 1
31/4436		31/4436	4 C 0 8 6
31/444		31/444	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 412 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-561300(P2001-561300)  
 (86) (22) 出願日 平成13年2月15日 (2001.2.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年8月21日 (2002.8.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP 01/01679  
 (87) 国際公開番号 WO 01/062233  
 (87) 国際公開日 平成13年8月30日 (2001.8.30)  
 (31) 優先権主張番号 00103432.1  
 (32) 優先日 平成12年2月25日 (2000.2.25)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070 パーゼル・グレンツアーヘルストラッセ124  
 (72) 発明者 ボルローニ, エディリオ・マウリツィオ  
 スイス国、ツェーハー-4056 パーゼル、  
 フォーゲゼンシュトラッセ 108  
 (72) 発明者 フーバー-トロットマン, ゲルダ  
 スイス国、ツェーハー-4247 グリンデル、  
 ホレンシュトラッセ 211  
 (74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アデノシン受容体モジュレーター

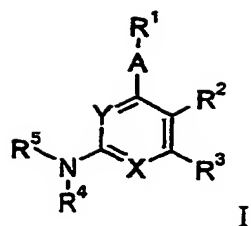
## (57) 【要約】

本発明は、少なくとも1個の窒素原子を有する複素環芳香族化合物、ならびにアデノシン受容体モジュレーターに関連する疾患、たとえば、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作、物質乱用、鎮静の処置のための医薬の製造におけるそれらの使用に関し、それらは、筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として活性である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I：

【化1】



〔式中、Aは、結合、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 又は $-O-$ であり；

X/Yは、互いに独立して、 $-N=$ 若しくは $=N-$ 、 $-CH=$ 若しくは $=CH-$ 、 $-C(シアノ)=$ 若しくは $=C(シアノ)-$ 、又は $-C[C(S)-NH_2]$ 若しくは $=C[C(S)-NH_2]-$ であって、X又はYの少なくとも一方は窒素であり；

$R^1$ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン、シアノ、シクロアルキル、又は下記の基：

- $-(CH_2)_n-C(O)O-$ 低級アルキル、
- $-(CH_2)_n-C(O)O-$ 低級アルキルフェニル、
- $-(CH_2)_n-NH-C(O)O-$ 低級アルキルフェニル、
- $-(CH_2)_n-O-$ 低級アルキル、
- $-(CH_2)_n-O-$ フェニル、
- $-(CH_2)_n-NH-$ フェニル、

場合によりヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、 $CF_3-$ 低級アルケニル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、アミノ、 $-(CH_2)_n-N$ ジ低級アルキル、 $-C(O)NH-$ 低級アルキル若しくは $-S(O)_2-$ 低級アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換された、 $-(CH_2)_n-$ フェニルであるか、あるいは

- $-(CH_2)_n-$ モルホリニル、

場合により低級アルキル若しくはベンジルで置換された、 $-(CH_2)_n-$ アミノ



、

場合により低級アルキルで置換された、 $-(CH_2)_n$ -ピペリジン-1-イル若しくは $-(CH_2)_n$ -ピペリジン-3-イル、

場合により低級アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $CF_3$ 若しくは $-OC(O)N(R)_2$ から選択される1又は2個の置換基で置換された、

$-(CH_2)_n$ -ピリジン-2-イル、 $-(CH_2)_n$ -ピリジン-3-イル、又は $-(CH_2)_n$ -ピリジン-4-イルであるか、あるいは

場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、 $-(CH_2)_n$ -NH-ピリジン-2-イル、

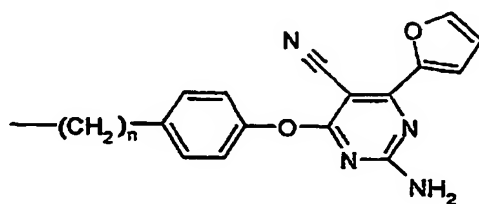
場合により低級アルキル、フェニル若しくはカルボニルフェニルで置換された、

$-(CH_2)_n$ -ピペラジン-4-イル、

場合によりハロゲンで置換された $-(CH_2)_n$ -フェニル- $OC(O)$ -フェニル、又は

基：

【化2】



$-(CH_2)_n$ -S-フェニル若しくは $-(CH_2)_n$ -S(O)<sub>2</sub>-フェニル、

$-(CH_2)_n$ -S-低級アルキル、

$-(CH_2)_n$ -(CH=CH)<sub>n</sub>-フェニル、

$-(CH_2)_n$ -(CH≡CH)<sub>n</sub>-フェニル、

$-(CH_2)_n$ -NH-シクロアルキル、

場合によりアミノ若しくはニトロで置換された、 $-(CH_2)_n$ -NH-フェニル

、

$-(CH_2)_n$ -テトラヒドロピラン-4-イル、

$-(CH_2)_n$ -キノリン-2-イル、

$-(CH_2)_n$ -ナフチル若しくは $-(CH_2)_n-NH$ -ナフチル、  
 $-(CH_2)_n-3, 4$ -ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル、  
 $-(CH_2)_n$ -ベンゾ〔1, 3〕ジオキソリル、  
 場合によりハロゲンで置換された、 $-(CH_2)_n-NH-S(O)_2$ -フェニル、  
 、  
 場合により低級アルキルで置換された、 $-(CH_2)_n-1, 2, 3, 4$ -テトラ  
 ヒドロキノリン-2-イル、あるいは  
 $-(CH_2)_n$ -フラニルであり；

$R^2$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、  
 $-C(O)-$ 低級アルキル、 $-C(O)O-$ 低級アルキル、 $-C(O)O-$ 低級  
 アルキルフェニル、低級アルキニルフェニル、低級アルケニル- $C(O)O-$ 低  
 級アルキル、低級アルケニル-シアノ、又は場合によりハロゲンで置換されたフ  
 エニルであり、

$R^3$  は、低級アルキル、又は  
 場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換された、フェ  
 ニルであるか、あるいは  
 場合により低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-$   
 $C(O)O-$ 低級アルキル、 $-C(=CH_2)-O-$ 低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -  
 $n$ -ハロゲン、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、  
 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換された、チエン-2-イル又はフル-2-イルで  
 あるか、あるいは

$2, 3$ -ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、  
 ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、  
 イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、  
 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、  
 $4, 5$ -ジヒドロフラン-2-イル、  
 $5, 6$ -ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、  
 オキサゾール-2-イル、  
 ベンゾフラニル、

ピラジン-2-イル、

—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—フェニル、

場合により低級アルキルで置換された、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピリジル、

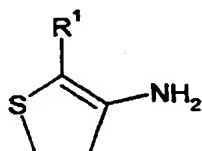
—S—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピリジル、又は

場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、ピラゾール-1-イルであり、

R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup>は、互いに独立して、水素、場合によりハロゲン若しくは—CH<sub>2</sub>N(R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—低級アルキルで置換された、—(CO)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—フェニルであるか、又は場合により低級アルコキシ若しくは—C(O)—フェニルで置換された、フェニルであり：

Rは、水素若しくは低級アルキルであるか；あるいは  
A及びR<sup>2</sup>は、二つの炭素原子と一緒に、

【化3】



であってもよく、

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、1又は2である]

で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩の、アデノシン受容体リガンドに関する治療適応症を表す疾病の制御又は治療のための医薬を製造するための使用。

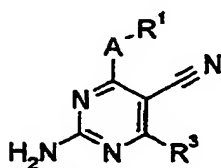
【請求項2】 治療適応症が、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作、物質乱用、鎮静を包含し、それらが、筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として活性であり得る、請求項1記載の式Iの化合物の使用。

【請求項3】 適応症が、ある種の抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソ

ン病の制御又は治療のための  $A_{2A}$  受容体アンタゴニストに基く、請求項1又は2記載の式Iの化合物の使用。

【請求項4】 請求項1の式Iによる式II：

【化4】

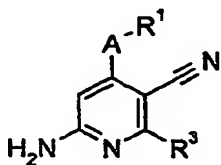


II

〔式中、置換基  $A$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、請求項1に定義されたとおりである〕  
で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項5】 請求項1の式Iによる式III：

【化5】

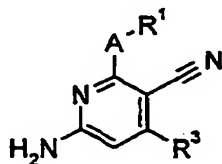


III

〔式中、置換基  $A$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、請求項1に定義されたとおりである〕  
で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項6】 請求項1の式Iによる式IV：

【化6】



IV

〔式中、置換基  $A$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項7】 Aが、 $\text{—NH—}$ であり、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項8】 化合物が、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロキノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボ  
ニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-  
イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-  
エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル-メチル)-ア  
ミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチルベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-プロモ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(イソキノリン-3-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(3-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロ-フラン-2-イル)-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(2-プロモ-ベンジルアミノ)-6-(5-プロモ-フラン

ー2-イル)ーピリミジンー5-カルボニトリルである、請求項7記載の使用。

【請求項9】 Aが、ーOーであり、 $R^1$  及び $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項10】 化合物が、

2-アミノー4-エトキシー6-フランー2-イルーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-ベンジルオキシー6-フランー2-イルーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-フェネチルオキシーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-(3-フェニルプロポキシ)ーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-シクロヘキシルオキシー6-フランー2-イルーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-イソプロポキシーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-(ピリジンー2-イルーメトキシ)ーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フェネチルオキシー6-フェニルーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フェニルー6-(ピリジンー2-イルーメトキシ)ーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-(ピリジンー2-イルーメトキシ)ー6-チオフエンー2-イルーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-(ピリジンー3-イルーメトキシ)ーピリミジンー5-カルボニトリル、

2-アミノー4-フランー2-イルー6-(6-メチルピリジンー2-イルーメトキシ)ーピリミジンー5-カルボニトリル、



2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イ  
ル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ)  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル  
-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-(

5-メチルーフラン-2-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル) -6-(5-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル) -6-(3-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル) -6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル) -6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル) -6-(3, 5-ジメチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル) -6-(3-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル) -6-(5-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル) -6-(5-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル) -6-(3, 5-ジメチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、又は  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル) -6-(3-メチルーピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項9記載の使用。

【請求項11】 Aが、-S-であり、 $R^1$  及び $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項12】 化合物が、  
 2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル) -6-メチルスルファニルーピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-ベンジルスルファニルー6-フラン-2-イル-ピリミジン-

5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項11記載の使用。

【請求項13】 Aが、結合であり、 $R^1$  及び  $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項14】 化合物が、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項13記載の使用。

【請求項15】 Aが、-NH-、-O-又は-S-であり、 $R^1$  及び  $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項5に記載された式IIIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項16】 化合物が、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、又は

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ニコチノニトリルである、請求項15記載の使用。

【請求項17】 X及びYが、窒素であり、Aが、-O-、-NH-又は-S-であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン又はニトロであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項18】 化合物が、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニルプロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、又は

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミンである、請求項17記載の使用。

【請求項19】 Xが、 $=C$  (シアノ)-であり、Yが、 $-N=$ であり、Aが、 $-S-$ であり、 $R^2$ が、 $-CN$ であり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項20】 化合物が、2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフェン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリルである、請求項19記載の使用。

【請求項21】 X及びYが、窒素であり、Aが、 $-S-$ であり、 $R^2$ が、シアノであり、 $R^5$ が、 $-C(O)-$ フェニルであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項22】 化合物が、 $N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-$ ベンズアミドである、請求項21記載の使用。

【請求項23】 請求項1～24に記載の式Iの化合物及び薬学的に許容さ

れ得るその塩の1種類又はそれ以上、ならびに薬学的に許容され得る賦形剤を含有する医薬であって、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作、物質乱用、鎮静の制御又は治療のため、ならびに筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として用いるための医薬。

【請求項24】 化合物が、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピ

リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロキノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボ  
ニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-  
イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6  
-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(ピリジン-2-イル-アミノ  
)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-メチル)-ア  
ミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチルベンジル



アミノ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル  
-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-ブロモ-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イル  
メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(イソキノリン-3-イル-メチル  
) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(3-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ) -ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル  
-メチル) -アミノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニト  
リル、  
2-アミノ-4-[(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミ  
ノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロ-フラン-2-イル) -6-[(4-メチ  
ル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリ  
ル、又は

2-アミノ-4-(2-プロモ-ベンジルアミノ)-6-(5-プロモ-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、Aが、-NH-であり、 $R^1$  及び  $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物。

【請求項25】 化合物が、

2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イ  
ル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ  
)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル  
-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-(

5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、Aが、  
 -O-であり、 $R^1$  及び  $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物。

【請求項26】 化合物が、

2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル  
 2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-

ーカルボニトリル、

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5

ーカルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン  
-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニ  
ル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスル  
ファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルス  
ルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チ  
オフエン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリ  
ジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2  
-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピ  
リジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリルで

ある、Aが、-S-であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物。

【請求項27】 化合物が、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリルである、Aが、結合であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物。

【請求項28】 化合物が、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、又は

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ニコチノニトリルである、Aが、-NH-、-O-又は-S-であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項5に記載された式IIIの化合物。

【請求項29】 化合物が、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
 5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、又は  
 5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミンである、X及びYが、窒素であり、Aが、-O-、-NH-又は-S-であり、 $R^2$ が、ハロゲン又はニトロであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物。

【請求項30】 化合物が、  
 2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフェン-2-イル-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリルである、Xが、=C(シアノ)-であり、Yが、-N=であり、Aが、-S-であり、 $R^2$ が、-CNであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物。

【請求項31】 化合物が、  
 N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミドである、X及びYが、窒素であり、Aが、-S-であり、 $R^2$ が、シアノであり、 $R^5$ が、-C(O)-フェニルであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物。

【請求項32】 上記に記載された発明。



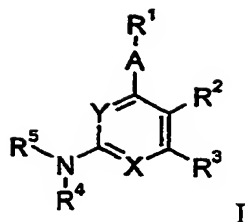
## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、式 I :

## 【0002】

## 【化7】



## 【0003】

〔式中、Aは、結合、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 又は $-O-$ であり；

X/Yは、互いに独立して、 $-N=$ 若しくは $=N-$ 、 $-CH=$ 若しくは $=CH-$ 、 $-C(シアノ)=$ 若しくは $=C(シアノ)-$ 、又は $-C[C(S)-NH_2]$ 若しくは $=C[C(S)-NH_2]-$ であって、X又はYの少なくとも一方は窒素であり；

R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン、シアノ、シクロアルキル、又は下記の基：

- $(CH_2)_n-C(O)O$ —低級アルキル、
- $(CH_2)_n-C(O)O$ —低級アルキル—フェニル、
- $(CH_2)_n-NH-C(O)O$ —低級アルキル—フェニル、
- $(CH_2)_n-O$ —低級アルキル、
- $(CH_2)_n-O$ —フェニル、
- $(CH_2)_n-NH$ —フェニル、

場合によりヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、 $CF_3$ —低級アルケニル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、アミノ、 $-(CH_2)_n-N$ —ジ低級アルキル、 $-C(O)NH$ —低級アルキル若しくは $-S(O)_2$ —低級アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換された、 $-(CH_2)_n$ —フェニルであるか、ある

いは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—モルホリニル、

場合により低級アルキル若しくはベンジルで置換された、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—アミノ

、

場合により低級アルキルで置換された、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピペリジン—1—イル若

しくは—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピペリジン—3—イル、

場合により低級アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>若し

くは—OC(O)N(R)<sub>2</sub>から選択される1又は2個の置換基で置換された、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピリジン—2—イル、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピリジン—3—イル、又は

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピリジン—4—イルであるか、あるいは

場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—NH—

ピリジン—2—イル、

場合により低級アルキル、フェニル若しくはカルボニルフェニルで置換された、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ピペラジン—4—イル、

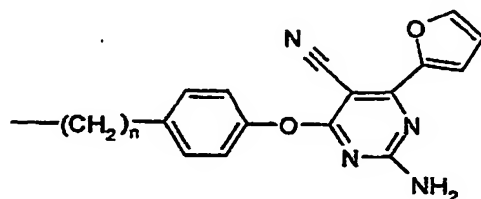
場合によりハロゲンで置換された—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—フェニル—OC(O)—フェニ

ル、又は

基：

【0004】

【化8】



【0005】

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—S—フェニル若しくは—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—S(O)<sub>2</sub>—フェニル、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—S—低級アルキル、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(CH=CH)<sub>m</sub>—フェニル、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(CH≡CH)<sub>m</sub>—フェニル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—NH—シクロアルキル、  
 場合によりアミノ若しくはニトロで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—NH—フェニル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—テトラヒドロピラン—4—イル、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—キノリン—2—イル、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ナフチル若しくは— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—NH—ナフチル、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—3, 4—ジヒドロ—1H—イソキノリン—2—イル、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—ベンゾ〔1, 3〕ジオキソリル、

場合によりハロゲンで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—NH—S(O)<sub>2</sub>—フェニル、

場合により低級アルキルで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—1, 2, 3, 4—テトラ  
 ヒドロキノリン—2—イル、あるいは

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—フラニルであり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、  
 —C(O)—低級アルキル、—C(O)O—低級アルキル、—C(O)O—低級  
 アルキルフェニル、低級アルキニルフェニル、低級アルケニル—C(O)O—低  
 級アルキル、低級アルケニル—シアノ、又は場合によりハロゲンで置換されたフ  
 ェニルであり、

R<sup>3</sup> は、低級アルキル、又は  
 場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換された、フェ  
 ニルであるか、あるいは

場合により低級アルキル、—S—低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、—  
 C(O)O—低級アルキル、—C(=CH<sub>2</sub>)—O—低級アルキル、—(CH<sub>2</sub>)  
<sub>n</sub>—ハロゲン、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—OH、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—低級アルコキシ、シアノ、  
 CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換された、チエン—2—イル又はフル—2—イルで  
 あるか、あるいは

2, 3—ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン—6—イル、

ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール—5—イル、

イソオキサゾール—5—イル、ピリジン—2—イル、ピリジン—3—イル、

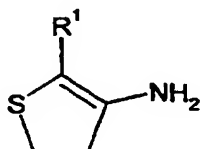
$\text{—C(=CH}_2\text{)O—}$ 低級アルキル、  
 4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、  
 5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、  
 オキサゾール-2-イル、  
 ベンゾフラニル、  
 ピラジン-2-イル、  
 $\text{—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ フェニル、  
 場合により低級アルキルで置換された、 $\text{—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ ピリジル、  
 $\text{—S—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ ピリジル、又は  
 場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、ピラゾール-1-イル  
 であり、

$\text{R}^4/\text{R}^5$  は、互いに独立して、水素、場合によりハロゲン若しくは $\text{—CH}_2\text{N}$   
 $(\text{R})(\text{CH}_2)_n$ -低級アルキルで置換された、 $\text{—(CO)—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ フェ  
 ニルであるか、又は場合により低級アルコキシ若しくは $\text{—C(O)—}$ フェニルで  
 置換された、フェニルであり：

Rは、水素若しくは低級アルキルであるか；あるいは  
 A及び $\text{R}^2$  は、二つの炭素原子と一緒に、

【0006】

【化9】



【0007】

であつてもよく、

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、1又は2である]

で示される化合物の使用、及び薬学的に許容され得るその塩に関する。

【0008】

式 I の多数の化合物が、公知であり、下記の文書に記載されている：

- Tetrahedron Let., (1969), 247-250 [中間体として使用] ；
- Journal fuer Prakt. Chemie, 320, (1978), 576-584 [合成] ；
- Synthesis, (1983), 402-404 [中間体として使用] ；
- Journ. of Heterocycl. Chem., 24, (1987), 1305-1307 [合成] ；
- Heterocycles, 36, (1993), 2281-2290 [エイズ治療に使用] ；
- EP 806418 [ロタウイルス疾患及び急性胃腸炎の治療に使用] ；
- JP 08134044 [抗ウイルス剤として使用] ；及び
- DE 24 59 629 [血圧降下剤及び鎮痛剤として使用] 。

#### 【0009】

ここで、驚くべきことに、一般式 I の化合物は、アデノシン受容体リガンドであり、そのため、これらの化合物は、アデノシン系の調節に基づいて、疾患の処置に役立つことが見出された。

#### 【0010】

アデノシンは、特定の細胞表面受容体と作用し合うことによって、広い範囲の生理学的機能を調節する。薬物標的としてのアデノシン受容体の潜在的可能性は、1982年に最初に論評された。アデノシンは、生体活性を有するヌクレオチドである、アデノシン三リン酸 (ATP)、アデノシン二リン酸 (ADP)、アデノシン一リン酸 (AMP) 及び環状アデノシン一リン酸 (cAMP) に、構造的にも、代謝的にも；生化学的メチル化剤である S-アデノシル-L-メチオニン (SAM) に；補酵素である NAD、FAD 及び補酵素 A に、構造的に；そして RNA に関連している。アデノシンと、これらの関連化合物とは、まとめて、細胞代謝の多くの態様の調節に、また中枢神経系の異なる活性の調節に重要である。

#### 【0011】

アデノシンに対する受容体は、Gタンパク質共役型受容体のファミリーに属する、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub> 及び A<sub>3</sub> 受容体として分類されている。アデノシンによるアデノシン受容体の活性化は、シグナル導入機序を起動する。これらの機序は、受容体関連 Gタンパク質に依存する。アデノシン受容体サブタイプの各々は、伝統

的には、cAMPを第二メッセンジャーとして利用する、アデニル酸シクラーゼエフェクター系によって特徴付けられている。A<sub>1</sub>及びA<sub>3</sub>受容体は、G<sub>i</sub>タンパク質と共役し、アデニル酸シクラーゼを阻害して、細胞cAMPレベルの低下へと導くが、A<sub>2A</sub>及びA<sub>2B</sub>受容体は、G<sub>s</sub>タンパク質と共役し、アデニル酸シクラーゼを活性化して、細胞cAMPレベルの上昇へと導く。A<sub>1</sub>受容体系は、ホスホリパーゼCの活性化、及びカリウムとカルシウム双方のイオンチャンネルの調整を包含することが知られている。A<sub>3</sub>サブタイプは、アデニル酸シクラーゼとのもその関連に加えて、ホスホリパーゼCを刺激し、そうして、カルシウムイオンチャンネルを活性化する。

#### 【0012】

A<sub>1</sub>受容体(326～328アミノ酸)は、様々な種(イヌ科、ヒト、ラット、イヌ、ニワトリ、ウシ、モルモット)から、哺乳動物間の90～95%の配列同一性を有してクローニングされている。A<sub>2A</sub>受容体(409～412アミノ酸)は、イヌ科、ラット、ヒト、モルモット及びマウスからクローニングされている。A<sub>2B</sub>受容体(332アミノ酸)は、ヒト及びマウスから、ヒトA<sub>2B</sub>とヒトA<sub>1</sub>及びA<sub>2A</sub>受容体との45%の相同性を有してクローニングされている。A<sub>3</sub>受容体(317～320アミノ酸)は、ヒト、ラット、イヌ、ウサギ及びヒツジからクローニングされている。

#### 【0013】

A<sub>1</sub>及びA<sub>2A</sub>受容体サブタイプは、エネルギー供給のアデノシンによる調節に、相補的な役割を果たすことが提唱されている。ATPの代謝産物であるアデノシンは、細胞から拡散し、アデノシン受容体を活性化するよう局所的に作用して、酸素需要を低下させるか(A<sub>1</sub>)、又は酸素供給を増大させ(A<sub>2A</sub>)、そうして、組織内のエネルギーの供給対需要の均衡を回復する。両サブタイプの作用は、組織が利用できる酸素の量を増加させること、及び酸素の短期的不均衡によって生じる損傷から細胞を保護することである。内在アデノシンの重要な機能の一つは、低酸素症、虚血症、低血圧及び発作の活動のような外傷の際の損傷を防ぐことである。

#### 【0014】

さらに、ラット  $A_3$  受容体を発現する肥満細胞との、アデノシン受容体アゴニストの結合は、イノシトール三リン酸及び細胞内カルシウム濃度の増大につながり、それが、炎症性メディエーターの抗原誘導性分泌を強化することが知られている。そのため、 $A_3$  受容体は、喘息発作その他のアレルギー性応答の仲介に役割を果たす。

#### 【0015】

アデノシンは、生理学的脳機能の多くの態様の根底にある分子的機序の調整に、中心的阻害効果を仲介することによって包括的重要性を有する、ニューロモジューレーターでもある。神経伝達物質の放出の増大は、低酸素症、虚血症及び発作のような外傷の後に生じる。これらの神経伝達物質は、究極的には、脳の損傷、又は個体の死を生じる、神経変性及び神経死の原因となる。したがって、アデノシンの中枢阻害効果を模倣するアデノシン  $A_1$  アゴニストは、神経保護剤として役立ち得る。アデノシンは、興奮性ニューロンからのグルタミン酸放出を阻害し、ニューロンの発射を阻害する、内因性けいれん剤として提唱されている。そのため、アデノシンアゴニストは、抗てんかん剤として利用し得る。アデノシンアンタゴニストは、CNSの活動を刺激し、認識エンハンサーとして効果的であることが判明している。選択的  $A_{2A}$  アゴニストは、痴呆の様々な形態、たとえばアルツハイマー病の治療に、潜在的治療能力を有し、神経保護剤として役立つ。アデノシン  $A_{2A}$  受容体アンタゴニストは、中枢シナプス末端からのドーパミンの放出を阻害し、運動活性を低下させ、結果的にパーキンソンの症状を改善する。アデノシンの中心的活性は、鎮静、催眠、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸、抑うつ及び物質乱用の根底にある分子的機序にも関係している。そのため、アデノシン受容体に作用する薬物は、鎮静剤、筋弛緩剤、抗精神病薬、抗不安薬、鎮痛剤、呼吸刺激剤及び抗うつ剤としての潜在的治療能力を有する。

#### 【0016】

心血管系におけるアデノシンの重要な役割は、心臓保護剤としてである。内因性アデノシンのレベルは、虚血症及び低酸素症に応答して上昇し、外傷の際、及びその後の心組織を保護する（事前調整）。したがって、アデノシンアゴニストは、心臓保護剤としての潜在的能力を有する。

## 【0017】

アデノシンは、レニン放出、糸球体濾過速度、及び腎血流量を包含する、腎機能の多くの態様を調節する。アデノシンの腎臓に対する効果を打ち消す化合物は、腎保護剤としての潜在的能力を有する。さらに、アデノシンA<sub>3</sub>及び／又はA<sub>2</sub>アンタゴニストは、喘息その他のアレルギー応答の治療に役立ち得る。

## 【0018】

数多くの文書、たとえば下記の刊行物が、アデノシン受容体に関する最新の知識を記載している：

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641、  
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719、  
J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845、  
J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201、  
J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133、  
J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721、  
J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171、又は  
Arch. Pharm. Med. Chem., (1999), 332, 39-41。

## 【0019】

本発明の目的は、式Iの化合物、及び薬学的に許容され得るその塩の、アデノシン系の調節に基づく疾病、たとえば、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作及び物質乱用の制御又は予防における使用である。さらに、本発明の化合物は、鎮静剤、筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として役立ち得る。本発明による最も好適な適応症は、A<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト活性を基盤とし、中枢神経系の障害を包含するそれ、たとえば、ある種の抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病の治療又は予防を包含するそれである。本発明は、本特許出願自体に開示される新規化合物、たとえば下記に具体的に述べられるそれにも関する。さらに、本発明の目的は、式Iによる化合物に基づく医薬、及びその製造である。

## 【0020】



本明細書に用いられる限りで、用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する、飽和された直鎖又は分枝鎖アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、tert-ブチルなどを意味する。好適な低級アルキル基は、1、2、3又は4個の炭素原子を有する基である。

#### 【0021】

本明細書に用いられる限りで、用語「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有する、不飽和の直鎖又は分枝鎖アルキル基、たとえば、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、i-ブチレン、2-ブチレン、tert-ブチレンなど、又はエチニレン、プロピニレン、ブチニレンなどを意味する。好適な低級アルキル基は、2、3又は4個の炭素原子を有する基である。

#### 【0022】

用語「シクロアルキル」は、3、4、5又は6個の炭素原子を有する、飽和された炭素環の基を意味する。

#### 【0023】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

#### 【0024】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル基が、上に定義されたとおりであり、かつ酸素原子を介して結合されている基である。

#### 【0025】

用語「アリール」は、好ましくは、場合によりハロゲンで置換された、単環式芳香環、たとえばフェニルを意味する。

#### 【0026】

用語「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、無機及び有機酸、たとえば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩を包含する。

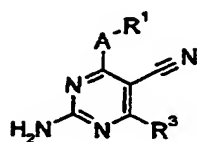
#### 【0027】

本発明の化合物のうち、好適化合物は、 $R^4$  及び  $R^5$  が、ともに水素であり、R

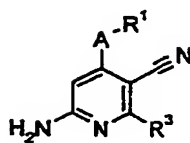
<sup>2</sup> が、シアノである式 I の化合物、特に式 II、III 及び IV の化合物を包含する。

【0028】

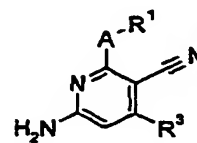
【化10】



II



III



IV

【0029】

A<sub>2A</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、例示的な好適化合物は、A が -NH- である式 II の化合物、たとえば、下記の化合物である：

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシー-ベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシー-ベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロ-キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニ  
トリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-  
イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブromo-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔2-(ピリジン-2-イルアミノ)-  
-エチルアミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-〔(ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イルメチル)-アミ  
ノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(4-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ブromo-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(5-メチル-ピリジン-2-イル  
メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(イソキノリン-3-イル-メチル  
)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(3-メチル-ピリジン-2-イル  
メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イ  
ル-メチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニト  
リル、

2-アミノ-4-〔(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-〔(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(2-ブロモベンジルアミノ)-6-(5-ブロモフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル。

### 【0030】

A<sub>2A</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、例示的な好適化合物は、Aが-Sである式IIの化合物、たとえば、下記の化合物である：

2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオ

フェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は  
2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル。

【0031】

A<sub>2a</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、例示的な好適化合物は、さらに、Aが-O-である式IIの化合物、たとえば、下記の化合物である：

2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カ

ルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニ  
トリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジ  
ン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-チオフエン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ  
) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イ  
ル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)  
-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ  
) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブromo-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリ



ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-  
 -ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は  
 2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリ  
 ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル。

### 【0032】

好ましいのは、さらに、A<sub>2A</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、Aが結合である式IIの化合物、たとえば、下記の化合物である：

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル。

### 【0033】

A<sub>2A</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、例示的な好適化合物は、Aが-NH-、-O-又は-S-である式IIIの化合物、たとえば、下記の化合物である：

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-

アミノ} -ニコチノニトリル、  
 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-  
 アミノ} -ニコチノニトリル、  
 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-  
 -メチル)-アミノ} -ニコチノニトリル、  
 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
 メトキシ)-ニコチノニトリル、又は  
 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ  
 )-ニコチノニトリル。

# 【0034】

好ましいのは、さらに、A<sub>2a</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、X及びYが、  
 窒素であり、Aが、-O-、-NH-又は-S-であり、R<sup>2</sup> が、ハロゲン又は  
 ニトロである、式Iの化合物、たとえば、下記の化合物である：

5-ブromo-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-  
 ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブromo-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリ  
 ミジン-2, 4-ジアミン、

5-ブromo-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリ  
 ミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリ  
 ミジン-2-イル-アミン、

5-ブromo-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン  
 -2-イル-アミン、

5-ブromo-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピ  
 リミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イ  
 ルアミン、

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリ  
 ミジン-2, 4-ジアミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、又は

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン。

#### 【0035】

さらに好ましいのは、A<sub>2a</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、Xが、=C (シアノ)-であり、Yが、-N=であり、Aが、-S-であり、R<sup>2</sup>が、-CNである式Iの化合物、たとえば、下記の化合物である：

2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフエン-2-イル-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル。

#### 【0036】

A<sub>2a</sub> 受容体に対する選択的活性を示す、例示的な好適化合物は、X及びYが、窒素であり、Aが、-S-であり、R<sup>2</sup>が、シアノであり、R<sup>5</sup>が、-C(O)-フェニルである式Iの化合物、たとえば、下記の化合物である：

N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド。

#### 【0037】

式Iの化合物は、次のスキーム1～20に従って調製することができる：

#### 【0038】

式I (式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、R<sup>2</sup>は、水素、アルキル、又はアリールであり、R<sup>3</sup>は、フェニル (場合により低

級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

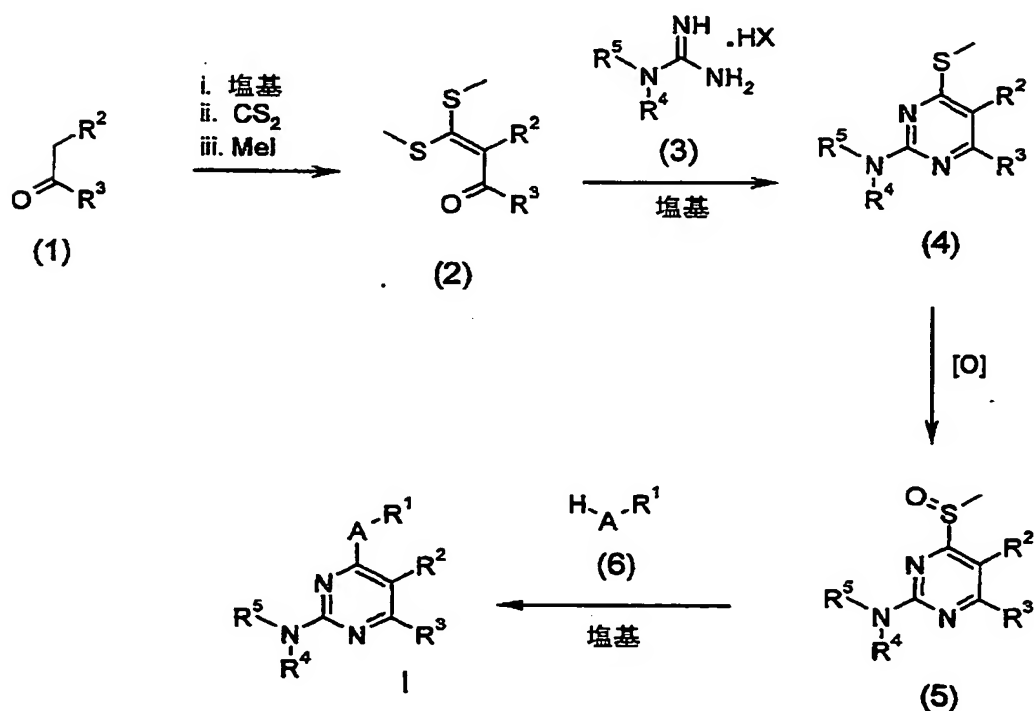
【0039】

式I(式中、Aは、上述の定義を有する)の化合物の1つの調製方法は、式(5)の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキームIに示される。

【0040】

【化11】

反応スキーム I



【0041】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^1$ は、上記と同義であり、 $R^2$ は、水素、アルキル、又はアリールであり、 $R^3$ は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素又は低級アルキルである)

#### 【0042】

式(2)の化合物の調製

#### 【0043】

出発する式(1)のケトン、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0044】

式(2)の化合物を調製するために、式(1)のケトンを、極性非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルスルホキシド中、連続的に強度の非水性塩基、好ましくは水素化ナトリウム、及び二硫化炭素で、室温で約1~2時間、好ましくは2時間処理し、その後ヨウ化メチルで室温で約2~16時間、好ましくは16時間処理する。式(2)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(2)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0045】

式(4)の化合物の調製

#### 【0046】

式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の無機酸付加塩は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0047】

式(4)の化合物は、式(2)の化合物を、塩基、好ましくは水素化ナトリウムを含有する極性非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中、わずかに過剰の式(3)のゲアニジン化合物で、還流下18～96時間、好ましくは90時間処理することにより調製する。式(4)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(4)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0048】

式(5)の化合物の調製

#### 【0049】

式(4)のメチルスルファニルーピリミジン誘導体は、式(4)の化合物を、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、酸化剤、好ましくは3-フェニルー2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと室温で反応させることにより、対応する式(5)のメタンスルフィニルーピリミジン誘導体に変換してもよい。式(5)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(5)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0050】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素、アルキル、又はアリールであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

#### 【0051】

式I(式中、Aは、上述の定義を有する)の化合物の1つの調製方法は、式(5)の化合物の、適切な式(6)の求核性化合物での処理によるもので、その式

(6) の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5) (DBU)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温から溶媒の還流温度の間の温度、好ましくは約80℃で18～48時間、好ましくは48時間実施してもよい。式I (式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、R<sup>2</sup>は、水素、アルキル、又はアリールであり、R<sup>3</sup>は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>、又はCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

【0052】

式 I (式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アルキルであり、 $R^3$  は、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$  低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである) の化合物の別の調製

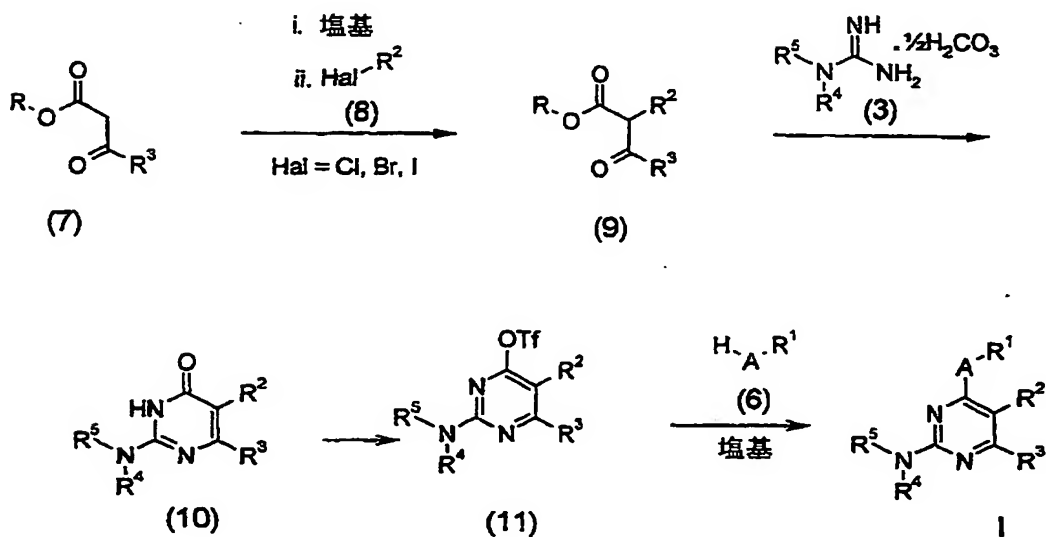
## 【0053】

式 I (式中、A は、上述の定義を有する) の化合物の別の調製方法は、式 (1) の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキーム II に示される。

## 【0054】

## 【化12】

## 反応スキーム II



## 【0055】

(式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^1$  は、上記と同義であり、 $R^2$  は



、アルキルであり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CHF$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び $R^5$  は、水素又は低級アルキルであり、 $R$  は、低級アルキルである）

#### 【0056】

式（9）の化合物の調製

#### 【0057】

出発する式（7）の $\beta$ -ケトエステル及び式（8）のハロゲン化アルキルは、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0058】

式（9）の化合物を調製するために、式（7）の $\beta$ -ケトエステルを、エーテル溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、又は1,2-ジメトキシエタン、好ましくはテトラヒドロフラン）中、強度の非水性塩基、好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドと、 $-78^\circ C$ の温度で約30～60分間、好ましくは30分間反応させ、その後わずかに過剰の式（8）のハロゲン化アルキル、好ましくは臭化アルキルを添加して、その混合物を約12～16時間かけて徐々に室温に加温する。式（9）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0059】

式（10）の化合物の調製

#### 【0060】

式（3）のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0061】

式(10)の化合物は、式(9)の化合物を、極性溶媒、好ましくはエタノール中、式(3)の炭酸グアニジン化合物で、還流下1～18時間、好ましくは16時間処理することにより調製する。式(10)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(10)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0062】

式(11)の化合物の調製

#### 【0063】

式(10)の化合物は、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、アルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸、及び過剰の非求核性塩基、好ましくは2,6-ジ-tert-ブチルピリジンと、0℃～室温の温度で約16時間反応させる。式(11)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0064】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルキルであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

#### 【0065】

式(11)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際

には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5) (DBU) と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール; 好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン; 非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5) と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩; 好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート; 或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート; から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1~18時間、好ましくは16時間実施してもよい。式I (式中、Aは、上述の定義を有する) の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0066】

式I (式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、水素であり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである) の化合物の別の調製

#### 【0067】

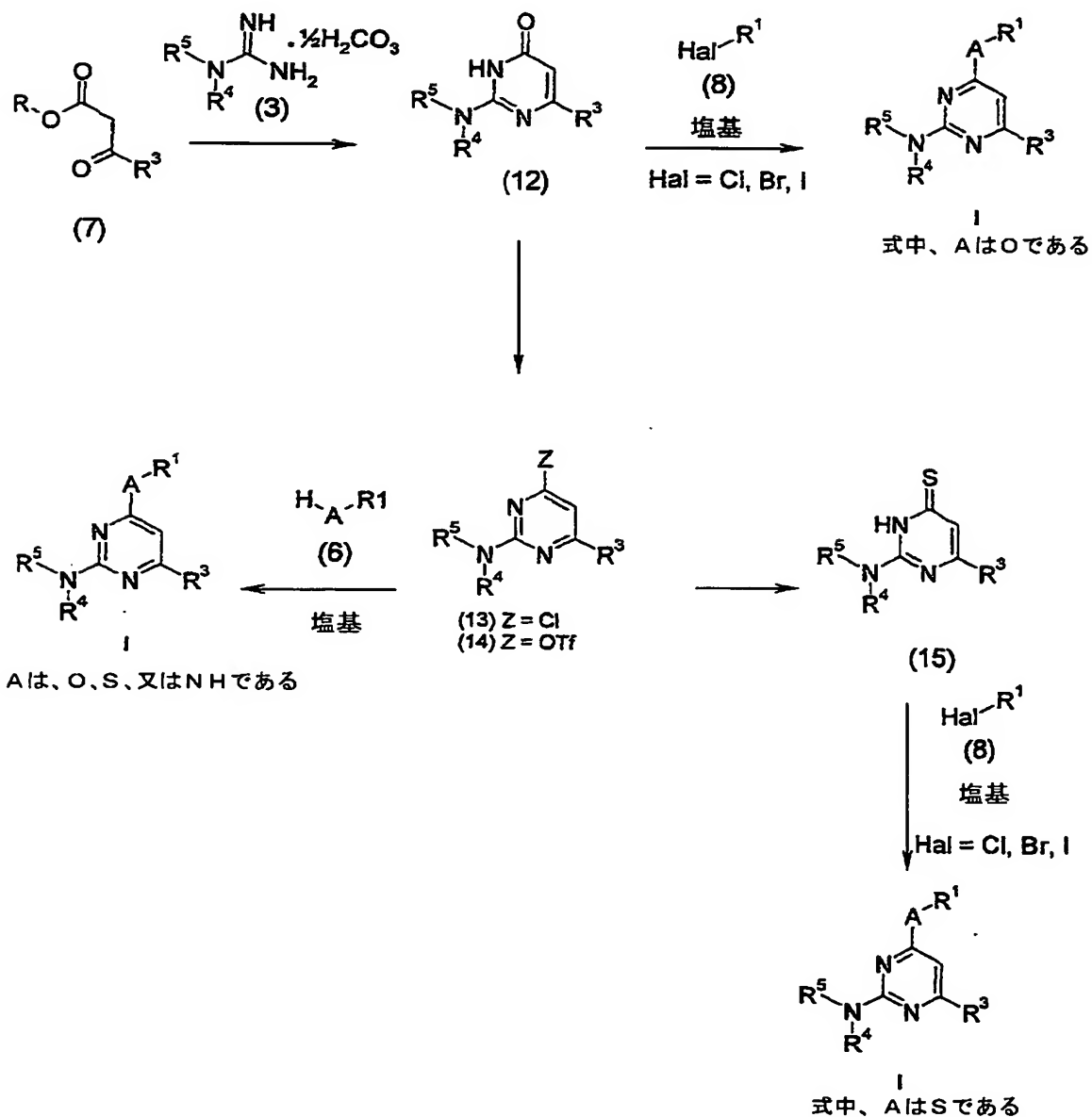
式I (式中、Aは、上述の定義を有する) の化合物の別の調製方法は、式(12)、式(13)、式(14)又は式(15)の中間体からのものであり、その

中間体の調製は、以下の反応スキームIIIに示される。

【0068】

【化13】

反応スキーム III



【0069】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $\text{R}^1$ は、上記と同義であり、 $\text{R}^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハ

ロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素又は低級アルキルであり、Rは、低級アルキルである)

#### 【0070】

式(12)の化合物の調製

#### 【0071】

出発する式(7)の $\beta$ -ケトエステル、及び式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0072】

式(12)の化合物は、式(7)の化合物を、極性溶媒、好ましくはエタノール中、式(3)の炭酸グアニジン化合物で、還流下1~18時間、好ましくは16時間処理することにより調製する。式(12)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(12)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0073】

式I(式中、Aは、酸素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

#### 【0074】

式(12)の化合物を、第1級又は第2級脂肪族ハロゲン化物などの適切な式(8)のハロゲン化アルキル、好ましくは脂肪族臭化物又は臭化ベンジル(benzylic bromide)の過剰量と反応させるが、その式(8)のハロゲン化アルキルは、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。その反応は、過剰の塩基、好ましくは炭酸セシウムの存在下、極性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中、室温以上、好ましくは約100℃で1~18時間、好ましくは16時間実施する。式I(式中、Aは、酸素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0075】

式(13)の化合物の調製

#### 【0076】

式(12)の化合物を、好ましくは溶媒の非存在下、塩素化剤、好ましくはオキシ塩化リンと反応させる。その反応は、還流温度で約1~3時間、好ましくは約1.5時間実施する。式(13)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0077】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベ

ンゾ〔1. 4〕ジオキシノー6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物の調製

# 【0078】

式(13)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン(1, 5-5) (DBU)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1~18時間、好ましくは18時間実施してもよい。式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、R<sup>2</sup>は、水素であり、R<sup>3</sup>は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>、又はCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ

ン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0079】

式(14)の化合物の調製

#### 【0080】

式(12)の化合物を、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、アルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸及び過剰の非求核性塩基、好ましくは2, 6-ジ-tert-ブチルピリジンと、0℃～室温の温度で約16時間反応させる。式(14)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0081】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

#### 【0082】

式(14)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ



ー7ーエン (1, 5-5) (DBU) と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは塩基を添加せず、過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7ーエン (1, 5-5) と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1～18時間、好ましくは18時間実施してもよい。式I (式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、R<sup>2</sup>は、水素であり、R<sup>3</sup>は、低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>、又はCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである) の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

### 【0083】

式(15)の化合物の調製

### 【0084】

式(13)の化合物又は式(14)の化合物を、極性有機溶媒、好ましくはエタノール中、過剰のアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウムチオラートと反応させる。その反応は、好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で、好ましくは約16時間実施する。式(15)の生成物は、従来法で単離し、

好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(15)の生成物は、再結晶により更に精製してもよい。

### 【0085】

式I(式中、Aは、硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の別の調製

### 【0086】

式(15)の化合物を、第1級又は第2級脂肪族ハロゲン化物などの適切な式(8)の有機ハロゲン化物、好ましくは脂肪族臭化物又は臭化ベンジルの過剰量と反応させるが、その式(8)の有機ハロゲン化物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。その反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチラート又はナトリウムエチラートの存在下、極性溶媒、好ましくはメタノール又はエタノール中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1~18時間、好ましくは2時間実施する。式I(式中、Aは、硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0087】

式 I (式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、フルオロであり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである) の化合物の調製

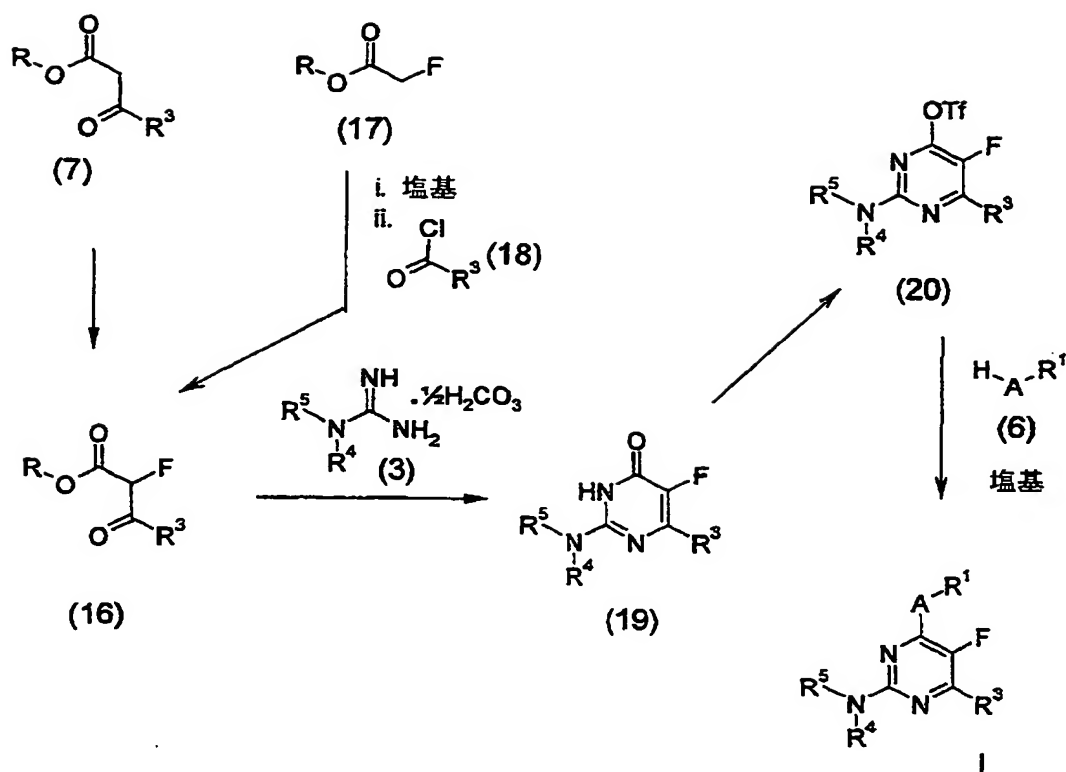
## 【0088】

式 I (式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記と同義である) の化合物の 1 つの調製方法は、式 (20) の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキーム IV に示される。

## 【0089】

## 【化 14】

## 反応スキーム IV



## 【0090】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $\text{R}^1$ は、上記と同義であり、 $\text{R}^3$ は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 、又は $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、水素又は低級アルキルであり、Rは、低級アルキルである)

## 【0091】

式(16)の化合物の調製

## 【0092】

出発する式(7)の $\beta$ -ケトエステルは、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0093】

式(16)の化合物を調製するために、式(7)の $\beta$ -ケトエステルを、有機溶媒、好ましくはアセトニトリル中、フッ素化剤、好ましくは1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ〔2,2,2〕オクタンビス(テトラフルオロボレート)と室温で約1~4日間、好ましくは4日間反応させる。式(16)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0094】

式(16)の化合物の別の調製

#### 【0095】

出発する式(17)の $\alpha$ -フルオロエステルは、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0096】

式(16)の化合物を調製するための別の方法において、式(17) $\alpha$ -フルオロエステルを、エーテル溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、又は1,2-ジメトキシエタン、好ましくはジエチルエーテル)中、強度の非水性塩基、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドと、-78℃で約30~60分間、好ましくは30分間反応させ、その後約1当量の式(18)の塩化アシルを添加して、その混合物を徐々に0℃に加温する。式(16)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0097】

式(19)の化合物の調製

#### 【0098】

式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0099】

式(19)の化合物は、式(16)の化合物を、極性溶媒、好ましくはエタノール中、わずかに過剰の式(3)の炭酸グアニジン化合物で、還流下1～18時間、好ましくは4時間処理することにより調製する。式(19)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(19)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0100】

式(20)の化合物の調製

#### 【0101】

式(19)の化合物を、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、アルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸及び過剰の非求核性塩基、好ましくは2, 6-ジ-tert-ブチルピリジンと、0℃～室温の温度で約16時間反応させる。式(20)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0102】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、フルオロであり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

#### 【0103】

式(20)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5)と共に用

いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン（1, 5-5）（DBU）と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン（1, 5-5）と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1～18時間、好ましくは18時間実施してもよい。式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、フルオロであり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0104】

式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$ は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級

アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 、又は $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシソール-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

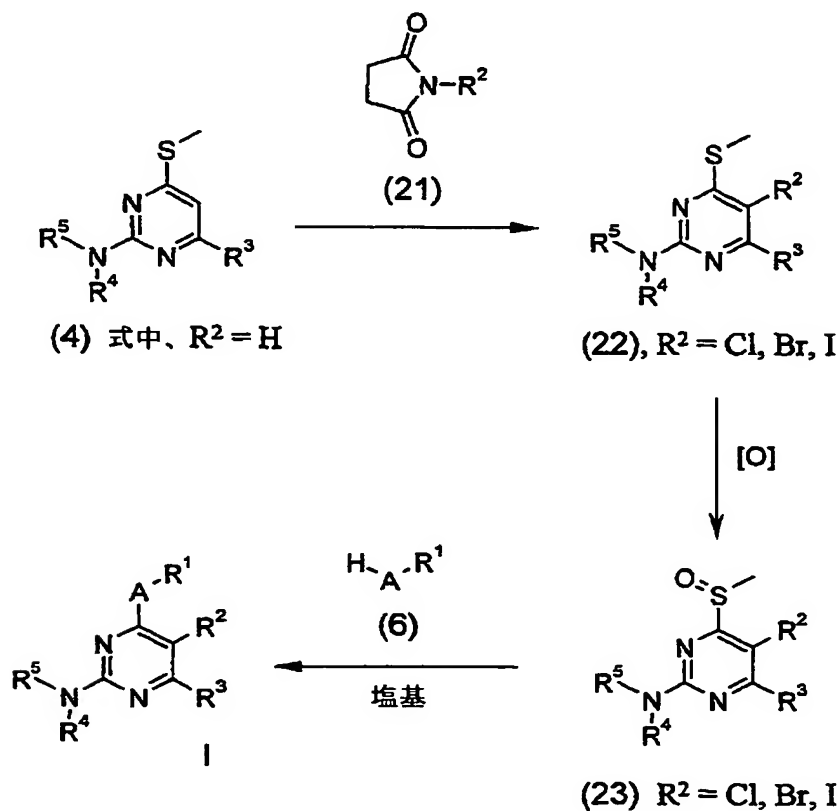
# 【0105】

式I(式中、A、X、Y、 $\text{R}^2$ 、及び $\text{R}^3$ は上記と同義である)の化合物の1つの調製方法は、式(23)の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキームVに示される。

# 【0106】

# 【化15】

## 反応スキーム V



# 【0107】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $\text{R}^1$ は、上記と同義であり、 $\text{R}^2$ は



、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び $R^5$  は、水素又は低級アルキルである）

#### 【0108】

式（22）の化合物の調製

#### 【0109】

反応スキーム I に示すように調製することができる式（4）の化合物は、式（4）の化合物を、有機溶媒、好ましくは酢酸中、ハロゲン化剤、好ましくは式（21）（式中、 $R^2$  は、クロロ、ブロモ、又はヨードである）のN-ハロスクシンイミドと、室温～50℃の温度、ブロモ誘導体及びヨード誘導体の場合好ましくは室温、クロロ誘導体の場合好ましくは50℃で約16～72時間反応させることにより、式（22）の化合物に変換してもよい。式（22）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0110】

式（23）の化合物の調製

#### 【0111】

式（22）の化合物は、式（22）の化合物を、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、酸化剤、好ましくは3-フェニル-2-（フェニルスルホニル）オキサジリジンと室温で反応させることにより、式（23）の化合物に変換してもよい。式（23）の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式（23）の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0112】

式 I（式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、X 及び Y は、窒素であり、

$R^2$  は、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物の調製

### 【0113】

式I（式中、A、X、Y、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、上記と同義である）の誘導体の1つの調製方法は、式（23）の化合物の、適切な式（6）の求核性化合物での処理によるもので、その式（6）の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン（1, 5-5）と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン（1, 5-5）（DBU）と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン（1, 5-5）と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上の温度、好ましくは室温で1～18時間、好ましくは2時間実施してもよい。式I（式

中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$ は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0114】

式Iの化合物の式Iの別の化合物への変換

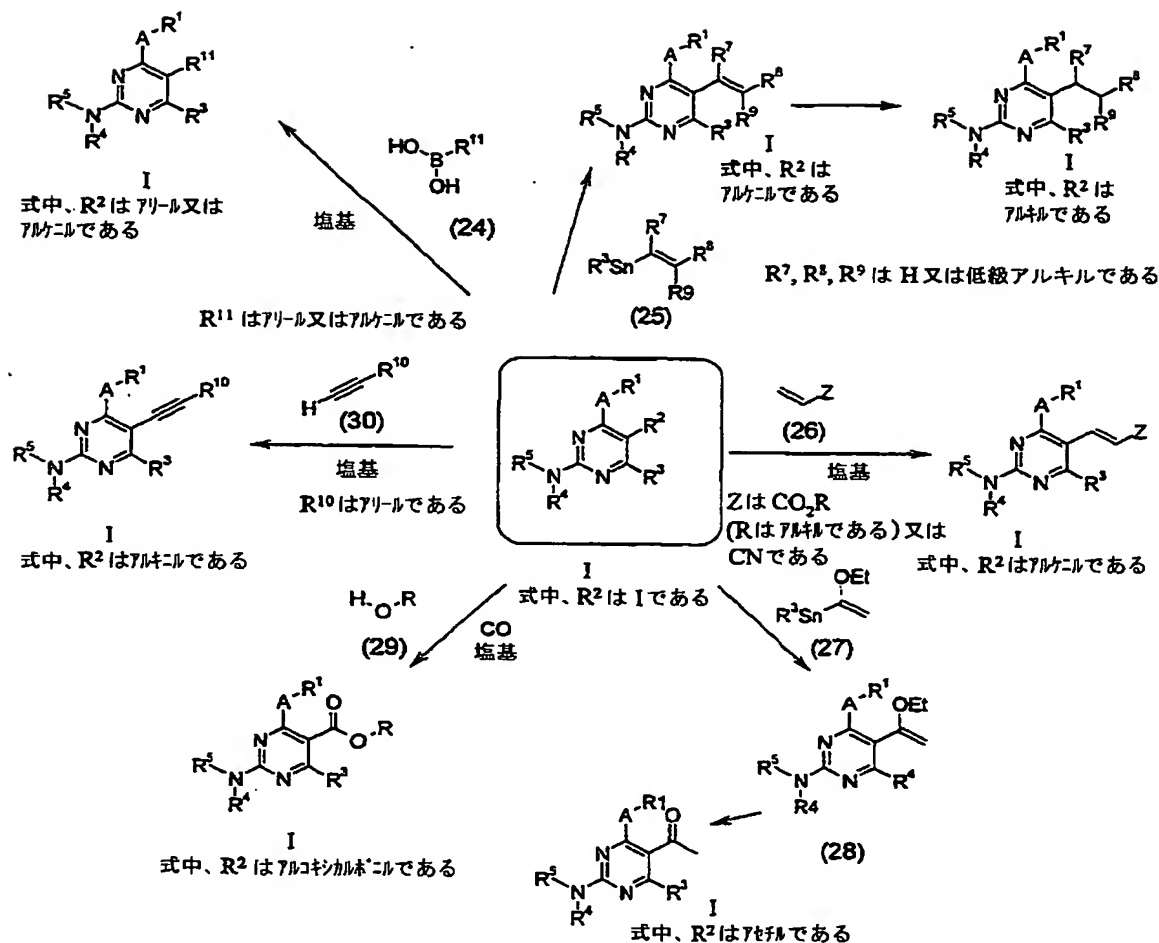
#### 【0115】

式I（式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである）の化合物から式Iの化合物への諸経路は、反応スキームVIに示される。

#### 【0116】

#### 【化16】

## 反応スキーム VI



## 【0117】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^1$ 及び $R^3$ は、上記と同義であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、水素又は低級アルキルであり、 $R^{10}$ は、アリールであり、 $R^{11}$ は、アリール又はアルケニルであり、Rは、アルキル又はベンジルであり、Zは、 $-CN$ 又は $CO_2R$ などの電子吸引基である)

## 【0118】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アリール又はアルケニルである) の化合物の調製

## 【0119】

式(24) (式中、 $R^{11}$ は、アリール又はアルケニルである) のボロン酸誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい

。式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである）の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）と無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムとを含有する水性溶媒、好ましくは水とジオキサンとの混合物中、式（24）のボロン酸誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約 100℃で約 6～18 時間、好ましくは約 16 時間実施する。式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アリール又はアルケニルである）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0120】

式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アルケニルである）の化合物の別の調製

#### 【0121】

式（25）（式中、R は、メチル又は n-ブチルであり、 $R^7$ 、 $R^8$ 、及び  $R^9$  は、独立して H 又は低級アルキルである）のトリアルキルスタンナン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである）の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を含有するエーテル溶媒（例えば 1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはジオキサン）中、式（25）のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約 100℃で約 14～36 時間、好ましくは約 16 時間実施する。式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アルケニルである）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0122】

式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アルキルである）の化合物の調製

#### 【0123】

式 I（式中、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、アルケニルである）の化合物を、水素化触媒、好ましくは 10%パラジウム-炭素）を含有する有機溶媒（例

例えば1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はエタノール、好ましくはエタノール混合物 (mixture ethanol) ) 中、水素ガスと反応させる。その反応は、室温で、1気圧以上、好ましくは1気圧で約2～36時間、好ましくは約16時間実施する。式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルキルである) の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0124】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルケニルである) の化合物の別の調製

#### 【0125】

式(26) (式中、Zは $CO_2R$ 又 $CN$ であり、Rは、アルキル又はベンジルである) のアルケン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである) の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)と無機塩基、好ましくは炭酸セシウムとを含有するエーテル溶媒 (例えば1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはジオキサン) 中、式(26)のアルケン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約8～18時間、好ましくは約12時間実施する。式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルケニルである) の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0126】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アセチルである) の化合物の調製

#### 【0127】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アセチルである) の化合物は、式(28)の中間体から生成することができ、その中間体は、それ自体、式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである) の化合物から調製してもよい。

## 【0128】

式(28)の化合物の調製

## 【0129】

式(27) (式中、Rは、メチル又はn-ブチルである) のトリアルキルスタンナン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである) の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) 塩化物 (bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride) を含有するエーテル溶媒 (例えば1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはジオキサン) 中、式(27)のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約10～18時間、好ましくは約16時間実施する。式(28)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。

## 【0130】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、アセチルである) の化合物の調製

## 【0131】

式(28)の化合物を、水性溶媒、好ましくはテトラヒドロフランと水との混合物中、ブレンステッド酸、好ましくは塩酸の希水溶液と反応させる。好ましくは、その反応は、室温で約18～48時間、好ましくは44時間実施する。式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、アセチルである) の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0132】

式I (式中、X及びYは窒素であり、 $R^2$  は、アルコキシカルボニルである) の化合物の調製

## 【0133】

式I (式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである) の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはトリス(ジベンジリジンアセトン) ジパラジウムク

ロロホルム錯体と、触媒量の単座配位子、好ましくはトリフェニルアルシンと、過剰の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンとを含有する式(29)のアルコール溶媒(例えばメタノール、エタノール、ベンジルアルコール、又はジメチルホルムアミド中のこれらアルコールの1つの溶液)中、一酸化炭素ガスと反応させる。その反応は、1~20気圧、好ましくは1気圧で、室温を超える温度、好ましくは約100~110℃で約8~18時間、好ましくは約12時間実施する。式I(式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルコキシカルボニルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0134】

式I(式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルキニルである)の化合物の調製

#### 【0135】

式(30)(式中、 $R^{10}$ は、アリールである)のアルキン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式I(式中、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである)の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物と、銅共触媒、好ましくはヨウ化銅(I)と、過剰の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンとを含有するエーテル溶媒(例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはテトラヒドロフラン)中、式(30)のアルキン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、室温で約16~96時間、好ましくは約18時間実施する。式I(式中、X及びYは窒素であり、 $R^2$ は、アルキニルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0136】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ニトロであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている)、



2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素である) の化合物の調製

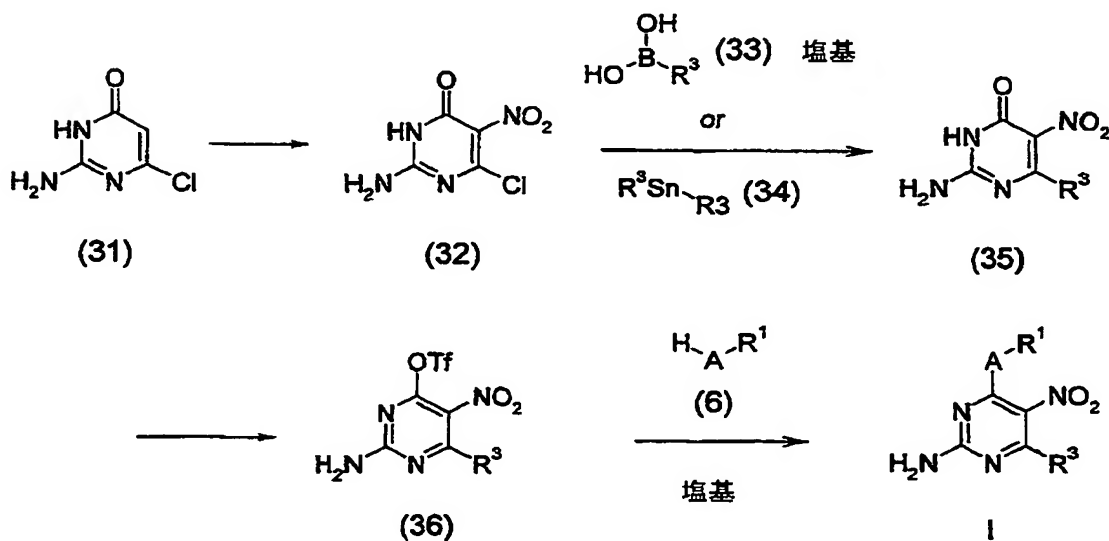
### 【0137】

式 I (式中、A、X、Y、 $R^2$ 、及び  $R^3$  は、上記と同義であり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素である) の化合物の 1 つの調製方法は、式 (36) の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキーム VII に示される。

### 【0138】

### 【化17】

### 反応スキーム VII



### 【0139】

(式中、A は、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^1$  は、上記と同義であり、 $R^3$  は、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔

1. 4] ジオキシソール-5-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)

#### 【0140】

式(32)の化合物の調製

#### 【0141】

例えばFluka Chemie AGから商業的に得ることができる式(31) (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素である)の化合物2-アミノ-6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-ピリミジン<sup>5</sup>を、好ましくは添加する溶媒が無く、ニトロ化混合物、好ましくは濃硫酸と硝酸との混合物と反応させる。その反応は、約20~40℃の温度で約30~90分間実施する。式(32)の生成物2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-ピリミジンは、従来法で単離し、好ましくは再結晶により精製する。

#### 【0142】

式(35)の化合物の調製

#### 【0143】

式(33) (式中、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ〔1. 4〕ジオキシソール-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)のボロン酸誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式(32)の化合物2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-ピリミジンを、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス

(トリフェニルホスフィン) と無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムとを含有する水性溶媒、好ましくは水とジオキサンとの混合物中、式(33)のボロン酸誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約2～8時間、好ましくは約4時間実施する。式(35)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0144】

式(35)の化合物の別の調製

#### 【0145】

式(34) (式中、 $R^3$  は、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、Rは、メチル又はn-ブチルである) のトリアルキルスタンナン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式(32)の化合物2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリミジンを、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を含有するエーテル溶媒 (例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはジオキサン) 中、式(34)のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約10～18時間、好ましくは約16時間実施する。式(35)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0146】

式(36)の化合物の調製

#### 【0147】

式(35)の化合物を、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、アルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸及び過剰の非求核性塩基、好ましくは2, 6-ジ-tert-ブチルピリジンと、0℃～室温の温度で約16時間反応させる。式(36)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0148】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ニトロであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、水素である)の化合物の調製

#### 【0149】

式(36)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(1, 5-5)(DBU)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好

ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1~18時間、好ましくは16時間実施してもよい。式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ニトロであり、 $R^3$ は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、両者とも水素である）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0150】

式I（式中、 $A-R^1$ は、メチルスルファニルであり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、ピラジン-2-イル、又はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）である）の化合物の、式1（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^3$ は、低級アル

キル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシソール-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、ピラジン-2-イル、又はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）である）の別の化合物への変換

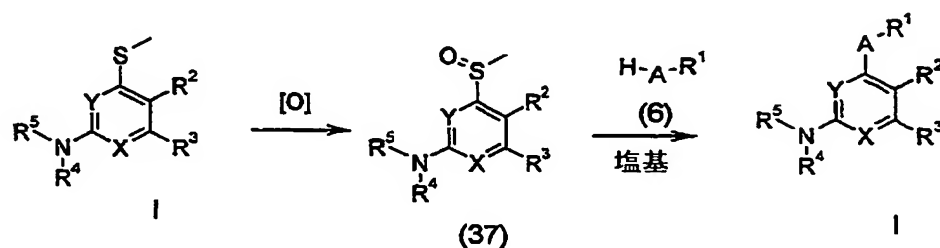
## 【0151】

上述のような式 I の化合物を変換する方法は、反応スキームVIIIに示される：

## 【0152】

## 【化18】

## 反応スキーム VIII



## 【0153】

（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、X、Y、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、上記と同義であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシソール-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、ピ

ラジン-2-イル、又はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）であり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素又は低級アルキルである）

#### 【0154】

式（37）の化合物の調製

#### 【0155】

式I（式中、 $A-R^1$  は、メチルスルファニルであり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、ピラジン-2-イル、又はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）である）の化合物を、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、酸化剤、好ましくは3-フェニル-2-（フェニルスルホニル）オキサジリジンと室温で反応させる。式（37）の生成物メタンスルフィニル-ピリミジン誘導体は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式（37）の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0156】

式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、ピラジン-2-イル、又はピラゾール-1-

イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）である）の化合物の調製

【0157】

式（37）のメタンスルフィニルピリジン誘導体を、適切な式（6）の求核性化合物と反応させるが、その式（6）の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー7-エン（1，5-5）と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー7-エン（1，5-5）（DBU）と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン；非求核性塩基、好ましくは1，8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー7-エン（1，5-5）と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート；或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート；から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1，2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは室温で1～18時間、好ましくは2時間実施してもよい。式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、R<sup>3</sup>は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2，3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-



2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イル、又はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル又はハロゲンで置換されている）である）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

# 【0158】

式I（式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、シアノ又は $CO_2R$ （式中、Rは、アルキル又はベンジルである）であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物の調製

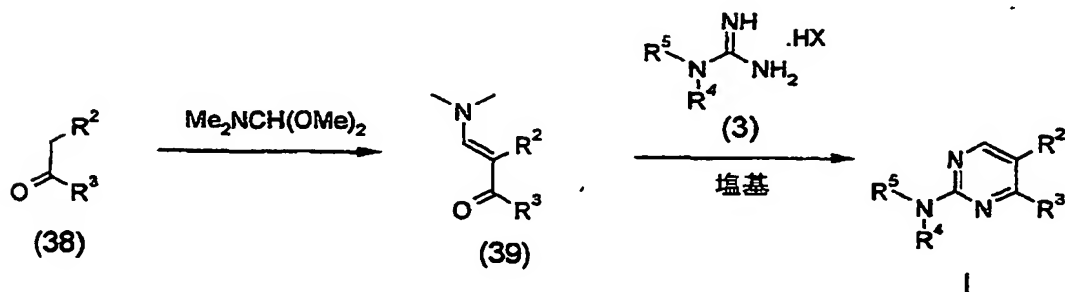
# 【0159】

式I（式中、 $A-R^1$ 、X、Y、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、上述のように定義される）の化合物の調製方法の1つは、式(39)の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキームIXに示される。

# 【0160】

## 【化19】

### 反応スキーム IX



# 【0161】

(式中、 $R^2$  は、シアノ又は  $CO_2R$  (式中、 $R$  は、アルキル又はベンジルである) であり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1. 4] ジオキシシ-6-イル、ベンゾ [1. 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素又は低級アルキルである)

#### 【0162】

式 (39) の化合物の調製

#### 【0163】

出発する式 (38) のケトン、例えば Avocado Research Chemicals Limited から商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0164】

式 (39) の化合物を調製するために、式 (38) のケトン、を、好ましくは溶媒の非存在下、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタールと室温で約 1 ~ 8 時間、好ましくは 2 時間反応させる。式 (39) の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式 (39) の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0165】

式 I (式中、 $A-R^1$  は、水素であり、 $X$  及び  $Y$  は、窒素であり、 $R^2$  は、シアノであり、 $R^3$  は、低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1. 4] ジオキシシ-6-イル、ベンゾ [1. 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである) の化合物の

## 調製

## 【0166】

式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、市販のものであるか、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

## 【0167】

式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、シアノであり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の2-アミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル誘導体は、式(39)の化合物を、過剰の塩基、好ましくはナトリウムメチラートを含有する極性溶媒、好ましくはメタノール中、過剰の式(3)の炭酸グアニジン化合物で、室温で1~4時間、好ましくは約2時間処理することにより調製する。式Iの生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0168】

式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、 $CO_2R$ (式中、Rは、アルキル又はベンジルである)であり、 $R^3$ は、低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

## 【0169】

式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の硝酸塩などの無機酸付加塩は、市販のものであるか、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0170】

式I(定義は上記に示している)の5-アルコキシカルボニル-2-アミノピリミジン誘導体は、式(39)の化合物を、わずかに過剰の塩基、好ましくは酢酸ナトリウム又はトリエチルアミンを含有する極性溶媒ジメチルホルムアミド中、わずかに過剰の式(3)の硝酸グアニジン化合物で、90℃で12~36時間、好ましくは約18時間処理することにより調製する。式Iの生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0171】

式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の調製

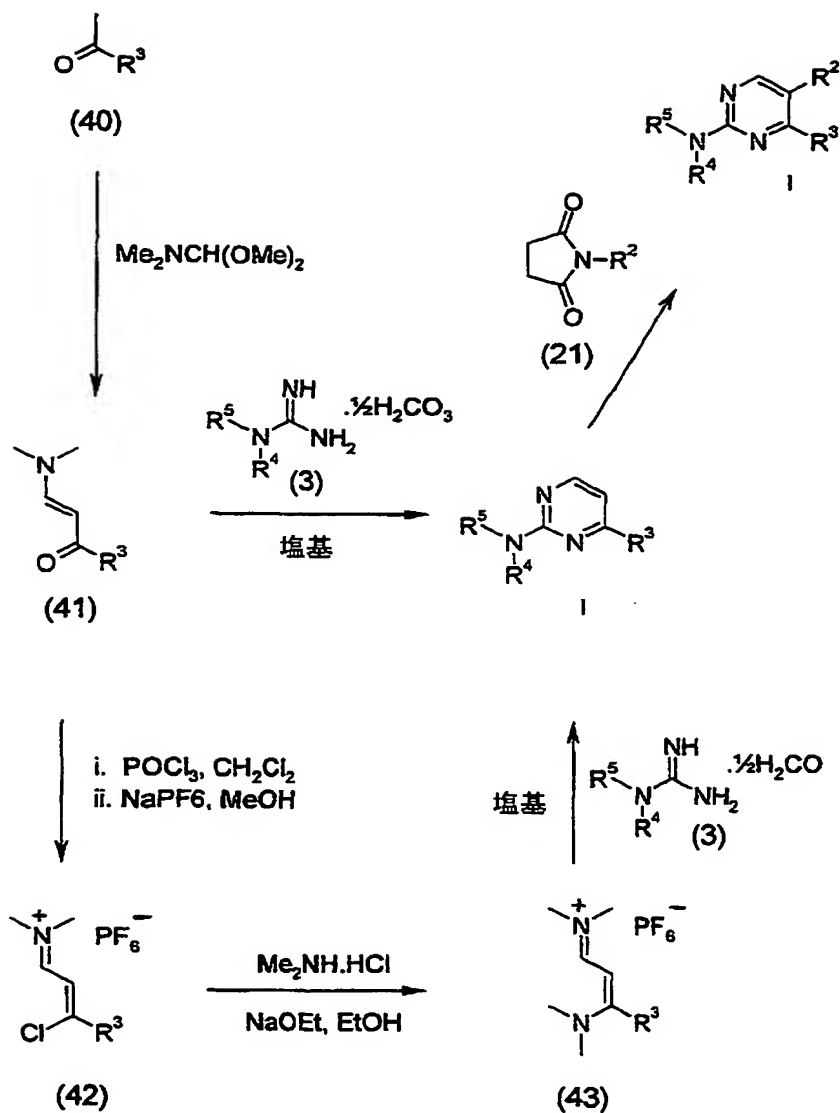
#### 【0172】

上述の定義を持つ式Iの化合物の1つの調製方法は、式(41)の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキームXに示される。

#### 【0173】

#### 【化20】

## 反応スキーム X



【0174】

(式中、 $\text{R}^2$  は、水素、クロロ、ブromo、又はヨードであり、 $\text{R}^3$  は、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $(\text{CH}_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 、又は $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラ

ジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素又は低級アルキルである)

【0175】

式(41)の化合物の調製

【0176】

出発する式(40)のメチルケトン、例えばFluka Chemie AGから商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

【0177】

式(41)の化合物を調製するために、式(40)のメチルケトンを、N, N-ジメチルホルムアミド中、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと、還流下約16時間反応させる。式(41)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

【0178】

式(42)の化合物の調製

【0179】

式(41)の化合物は、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、塩素化剤、好ましくはオキシ塩化リンと室温で1時間反応させる。その後、溶媒を、真空下で除去し、残渣を、アルコール溶媒、好ましくはメタノール中、ヘキサフルオロリン酸ナトリウムと0℃で約15分間反応させる。式(42)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の反応に用いる。

【0180】

式(43)の化合物の調製

【0181】

式(42)の化合物を、塩基、好ましくはナトリウムエチラートを含有するアルコール溶媒、好ましくはエタノール中、過剰の第2級アルキルアミンの塩、好ましくはジメチルアミン塩酸塩と反応させる。好ましくは、その反応は、室温で1~18時間、好ましくは16時間実施する。式(43)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の反応に用いる。

【0182】

式I (式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、水素

であり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物の調製

#### 【0183】

式（3）のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、市販のものであるか、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0184】

式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、水素であり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の2-アミノピリミジン誘導体は、式（43）の化合物を、過剰の塩基、好ましくは水素化ナトリウムを含有する極性非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中、わずかに過剰の式（3）の炭酸グアニジン化合物で処理することにより調製する。その反応は、室温から溶媒の還流温度までの温度、好ましくは約100℃で1～16時間、好ましくは約1時間実施する。式 I の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0185】

式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、水素であり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低

級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の化合物の別の調製

#### 【0186】

式(3)のグアニジン化合物又は置換されたグアニジン化合物の炭酸塩は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。

#### 【0187】

式I(定義は、上記に示す)の2-アミノピリジン誘導体は、式(41)の化合物を、過剰の塩基、好ましくはナトリウムメチラートを含有する極性溶媒、好ましくはメタノール中、過剰の式(3)の炭酸グアニジン化合物で、室温から溶媒の還流温度までの温度、好ましくは約80℃で約2時間処理することにより調製する。式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、水素、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0188】

式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、クロロ、ブロモ、又はヨードであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベン



ゾ〔1. 4〕ジオキシニン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物の調製

# 【0189】

式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、水素であり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシニン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物は、式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、水素であり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は  $CH_2F$  で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシニン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである）の化合物を、有機溶媒、好ましくは酢酸中、ハロゲン化剤、好ましくは式（21）（式中、 $R^2$  は、クロロ、ブロモ、又はヨードである）の N-ハロスクシンイミドと室温で約 16～72 時間反応させることにより、対応する式 I（式中、 $R^2$  は、クロロ、ブロモ、又はヨードである）の 5-ハロ誘導体に変換してもよい。式 I の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

# 【0190】

式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X 及び Y は、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである）の化合物の、別の式 I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X 及び Y は

、窒素である)の化合物への変換

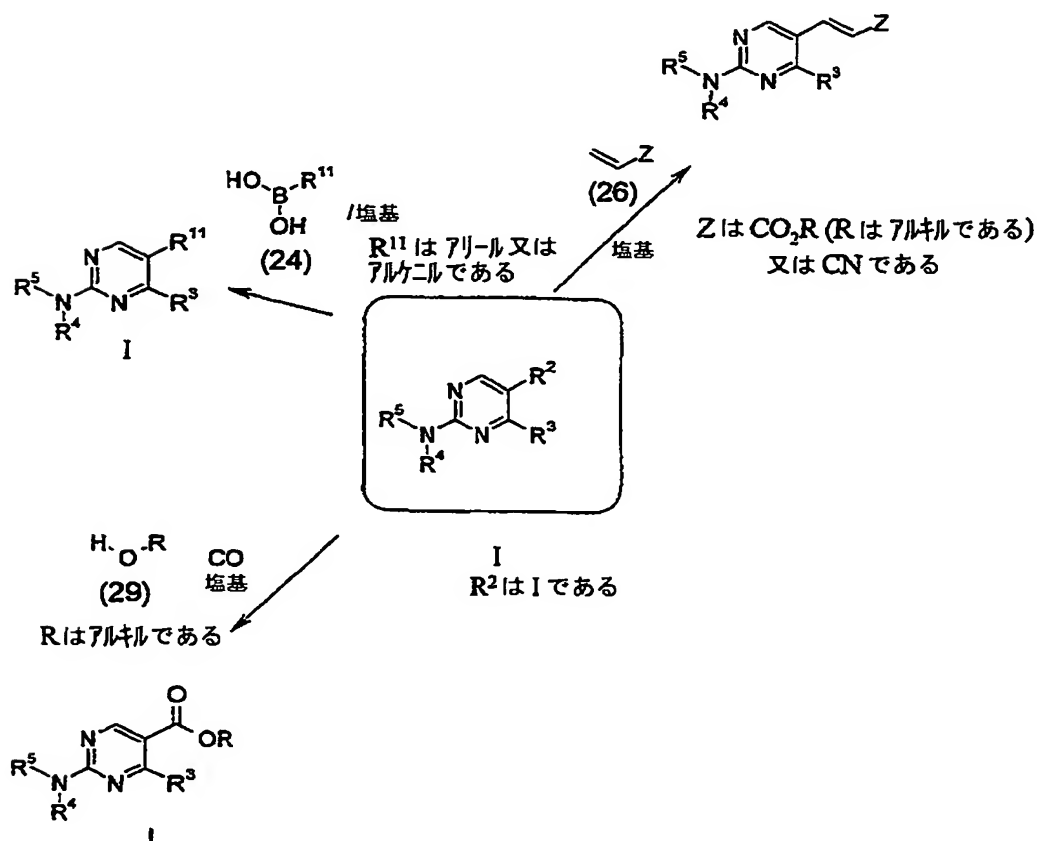
【0191】

式I (式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである)の化合物から式I (式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素である)の化合物への諸経路は、反応スキームXIに示される。

【0192】

【化21】

反応スキーム XI



【0193】

(式中、 $R^3$  は、上記と同義であり、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素又は低級アルキルであり、 $R$  は、アルキル又はベンジルであり、 $Z$  は、 $CN$  又は  $CO_2R$  などの電子吸引基である)

【0194】

式I (式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、アリー

ル又はアルケニルである)の化合物の調製

# 【0195】

式(24)(式中、 $R^{11}$ は、アリール又はアルケニルである)のボロン酸誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである)の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)と無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムとを含有する水性溶媒、好ましくは水とジオキサンとの混合物中、式(24)のボロン酸誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約6~18時間、好ましくは約16時間実施する。式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アリール又はアルケニルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

# 【0196】

式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルケニルである)の化合物の別の調製

# 【0197】

式(26)(式中、Zは、 $CO_2R$ 又はCNであり、Rは、アルキル又はベンジルである)のアルケン誘導体は、商業的に得ても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、ヨードである)の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)と無機塩基、好ましくは炭酸セシウムとを含有するエーテル溶媒(例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、又はジオキサン、好ましくはジオキサン)中、式(26)のアルケン誘導体と反応させる。好ましくは、その反応は、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃で約8~18時間、好ましくは約12時間実施する。式I(式中、 $A-R^1$ は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$ は、アルケニルである)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0198】

式I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは窒素であり、 $R^2$  は、アルコキシカルボニルである）の化合物の調製

## 【0199】

式I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、ヨードである）の化合物を、パラジウム触媒、好ましくはトリス（ジベンジリジンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体と、触媒量の単座配位子、好ましくはトリフェニルアルシンと、過剰の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンとを含有する式（29）のアルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール、ベンジルアルコール、又はジメチルホルムアミド中のこれらアルコールの1つの溶液）中、一酸化炭素ガスと反応させる。その反応は、1～20気圧、好ましくは1気圧で、室温を超える温度、好ましくは約100～110℃で約8～18時間、好ましくは約12時間実施する。式I（式中、 $A-R^1$  は、水素であり、X及びYは、窒素であり、 $R^2$  は、アルコキシカルボニルである）の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0200】

式I（式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、Xは、 $C-CN$ であり、Yは、窒素であり、 $R^2$  は、シアノであり、 $R^3$  は、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている）、2,3-ジヒドロベンゾ〔1,4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び $R^5$  は、両者とも水素である）の化合物の調製

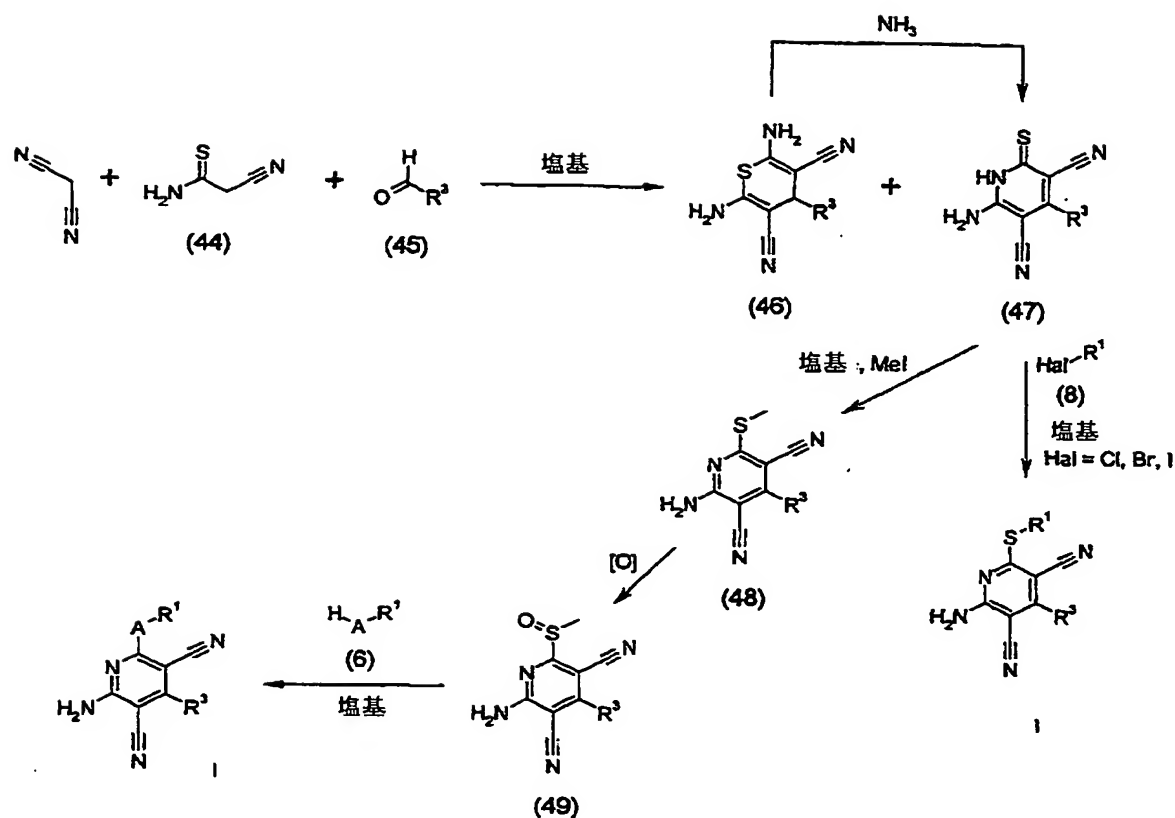
## 【0201】

上述のような式Iの化合物の1つの調製方法は、式（47）の中間体からのものであり、その中間体の調製は、以下の反応スキームXIIに示される。

【0202】

【化22】

## 反応スキーム XII



【0203】

(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、 $R^1$ は、上記と同義であり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルである)

【0204】

式(46)及び式(47)の化合物の調製

## 【0205】

商業的に得ること、或いは当該技術分野で周知の方法により調製することができる式(45)のアルデヒドを、1当量の式(44)の2-シアノチオアセトアミド及び1当量のマロニトリルと反応させる。その反応は、触媒量のアミン塩基(例えばピペリジン、トリエチルアミン、又はモルホリン、好ましくはピペリジン)を含有する極性有機溶媒(例えばエタノール、ジメチルホルムアミド、又はエタノールとジメチルホルムアミドとの混合物、好ましくはエタノールとジメチルホルムアミドとの混合物)中で実施する。その反応は、0～100℃の温度、好ましくは約0℃で約30分間～2時間、好ましくは約1時間実施する。式(46)の生成物2, 6-ジアミノ-4H-チオピラン-3, 5-ジカルボニトリル誘導体、及び式(47)の生成物6-アミノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル誘導体は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。得られる式(46)の生成物量と得られる式(47)の生成物量の比は、置換基 $R^3$ の性質に依存する。

## 【0206】

式(46)の化合物の式(47)の化合物への変換

## 【0207】

式(46)の2, 6-ジアミノ-4H-チオピラン-3, 5-ジカルボニトリル誘導体は、過剰の濃アンモニア水との処理により、式(47)の6-アミノ-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル誘導体に変換してもよい。その反応は、メタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒中、室温で約2～4時間実施する。式(47)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

## 【0208】

式(48)の化合物の調製

## 【0209】

式(47)の化合物を、過剰のヨウ化メチルと反応させる。その反応は、約1当量の塩基、好ましくはナトリウムメチラート又はナトリウムエチラートの存在下、極性溶媒、好ましくはメタノール又はエタノール中、室温以上、好ましくは

室温で1～18時間、好ましくは約2時間実施する。式(48)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0210】

式(49)の化合物の調製

#### 【0211】

式(48)のメチルスルファニルーピリジン化合物は、式(48)の化合物を、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中、酸化剤、好ましくは3-フェニルー2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと室温で反応させることにより、式(49)のメタンスルフィニルーピリジン誘導体に変換してもよい。式(49)の生成物は、従来法で単離し、好ましくは更に精製することなく次の工程で反応させる。しかし、式(49)の生成物は、クロマトグラフィー又は再結晶により更に精製してもよい。

#### 【0212】

式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、Xは、C-CNであり、Yは、窒素であり、 $R^2$ は、シアノであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、両者とも水素である)の化合物の調製

#### 【0213】

式(49)の化合物を、適切な式(6)の求核性化合物と反応させるが、その式(6)の化合物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよく、そして：各使用の際には非求核性塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；各使用の際

には非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)(DBU)と共に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール; 好ましくは添加する塩基が無く過剰に用いる第1級又は第2級脂肪族アミン; 非求核性塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)と共に用いる第1級又は第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩; 好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム又はカリウムアルコラート; 或いは好ましくは過剰に用いる第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム又はカリウムチオラート; から選択してもよい。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、或いはジオキサン、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中、室温以上、好ましくは溶媒の室温で1~18時間、好ましくは1時間実施してもよい。式I(式中、Aは、窒素、酸素、又は硫黄であり、Xは、C-CNであり、Yは、窒素であり、 $R^2$ は、シアノであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 、又は $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は、両者とも水素である)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

#### 【0214】

式I(式中、Aは、硫黄であり、Xは、C-CNであり、Yは、窒素であり、 $R^2$ は、シアノであり、 $R^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-$



( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>—低級アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 、又は $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、両者とも水素である)の化合物の別の調製

### 【0215】

式(47)の化合物を、上述のような式Iの化合物に変換する別の方法は、式(47)の化合物の、第1級又は第2級脂肪族ハロゲン化物などの適切な式(8)の有機ハロゲン化物、好ましくは脂肪族臭化物又は臭化ベンジルの過剰量との反応によるが、その式(8)の有機ハロゲン化物は、市販のものであっても、或いは当該技術分野で周知の方法により調製してもよい。その反応は、過剰の塩基、好ましくはナトリウムメチラート又はナトリウムエチラートの存在下、極性溶媒、好ましくはメタノール又はエタノール中、室温以上、好ましくは溶媒の還流温度で1~18時間、好ましくは1時間実施する。式I(式中、Aは、硫黄であり、Xは、 $\text{C}-\text{CN}$ であり、Yは、窒素であり、 $\text{R}^2$ は、シアノであり、 $\text{R}^3$ は、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ、又はハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ —低級アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 、又は $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ〔1.4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1.3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、又はピラジン-2-イルであり、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、両者とも水素である)の生成物は、従来法で単離し、好ましくはクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

### 【0216】

#### 式IIの化合物の調製

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $\text{R}^3$ は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されて

いる)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製。

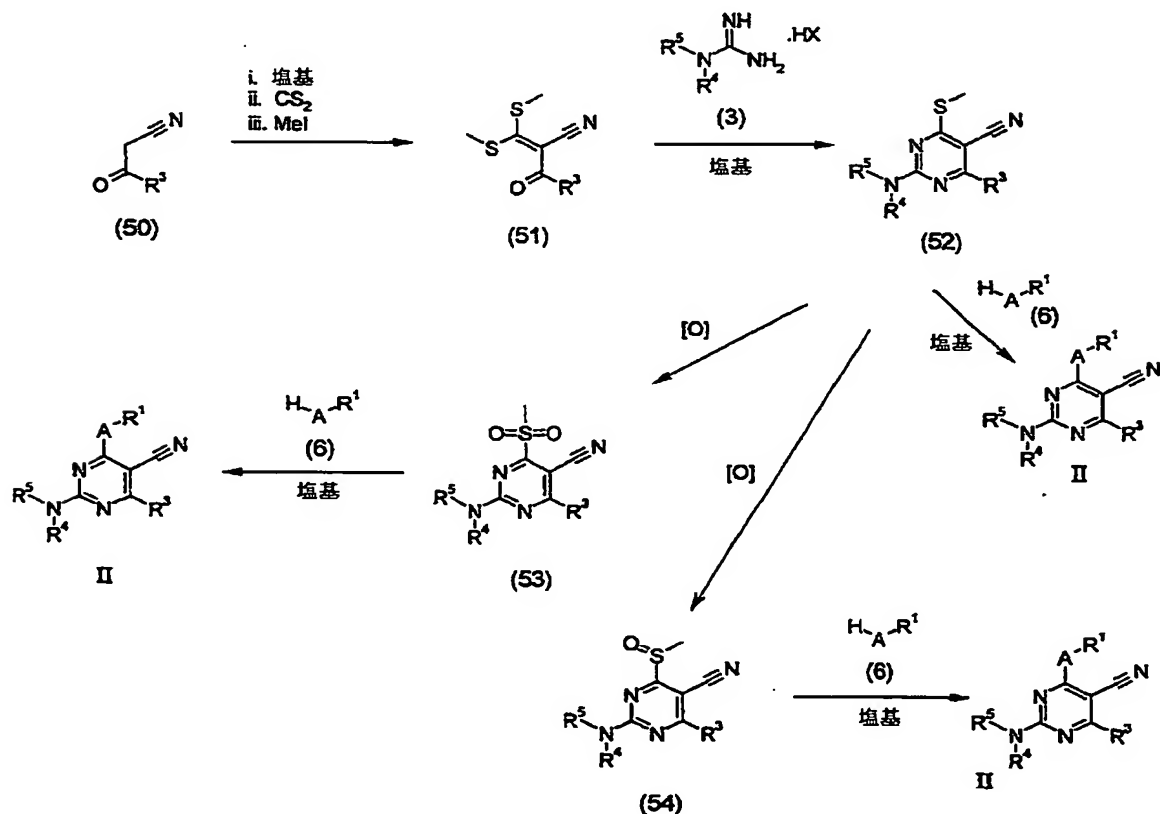
## 【0217】

上で置換基が定義された、式IIの化合物の調製方法の1つは、式(52)、式(53)若しくは式(54)の中間体からであり、その調製は以下の反応スキームXIIIに示す。

## 【0218】

## 【化23】

## 反応スキーム XIII



## 【0219】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CH_2F_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素若しくは低級アルキルである。)

#### 【0220】

式(51)の化合物の調製

出発する式(50)の $\alpha$ -シアノケトン、たとえばAvocado Research Chemicals Limitedから市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。

#### 【0221】

式(51)の化合物は、DD 119041及びPhosphorus and Sulfur, 1981, 9, 329のRudorf及びAugustinの方法を用いて調製可能であり、ここで式(50)の $\alpha$ -シアノケトンは、極性非プロトン性溶媒中、好ましくはジメチルスルホキシド中で、室温にて約1~2時間、好ましくは2時間、非水性強塩基、好ましくは水素化ナトリウムにより、そして二硫化炭素によって連続して処理し、次に室温にて約2~16時間、好ましくは2時間、ヨウ化メチルによって処理する。式(51)の生成物は従来手段によって単離し、好ましくは、更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし、式(51)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

#### 【0222】

式(52)の化合物の調製

式(3)のグアニジン若しくは置換グアニジン化合物の無機塩は、市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。

#### 【0223】

式(52)の化合物は、J.Prakt.Chem., 1978, 320, 576のRudorf及びAugustinの方法に従って調製され、ここで式(51)の化合物は、塩基、好ましくはトリエチルアミン若しくは水素化ナトリウムを含む極性非プロトン性溶媒中、好ましくはジメチルホルムアミド中で、還流下にて1～8時間、水素化ナトリウムを使用する場合は好ましくは1時間、トリエチルアミンを使用する場合は好ましくは6時間、やや過剰の式(3)のグアニジン化合物によって処理する。式(52)の生成物は従来方法によって単離し、好ましくは、更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし、式(52)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

#### 【0224】

式(53)及び式(54)の化合物の調製

式(53)若しくは式(54)の生成物を得るために、式(52)のメチルスルファニルピリミジン化合物は、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中で、室温にて酸化剤、好ましくはメタクロロ過安息香酸若しくは3-フェニルー2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと反応させ、それによってメタクロロ過安息香酸を用いた場合には、式(53)のメタンスルホニルピリミジン誘導体が優先的に生成され、3-フェニルー2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンをを用いた場合には、式(54)のメタンスルフィニルピリミジン誘導体が優先的に生成される。式(53)若しくは式(54)の生成物は従来手段によって単離し、好ましくは、更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし、式(53)若しくは式(54)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

#### 【0225】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン

－２－イル、ピリジン－３－イル、オキサゾール－２－イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン－２－イルである）の化合物の調製

上で述べた式IIの化合物の調製方法の１つは、式（５３）の化合物を式（６）の適切な求核化合物で処理することによるもので、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン（１，５－５）とともに使用される、第１級若しくは第２級脂肪族アルコール若しくは芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン（１，５－５）（DBU）とともに使用される、第１級若しくは第２級脂肪族チオール若しくは芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第１級若しくは第２級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカー７－エン（１，５－５）とともに使用される、第１級若しくは第２級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第１級若しくは第２級脂肪族アルコール若しくは芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第１級若しくは第２級脂肪族チオール若しくは芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは１，２－ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上に、好ましくは溶媒の還流温度にて、１～１８時間、好ましくは１８時間行ってもよい。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン－２－イル、フル－２－イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、－（CH<sub>2</sub>）<sub>n</sub>－低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている）、２，３－ジヒドロベンゾ〔１．４〕ジオキシン－６－イル、ベンゾ〔１．３〕ジオキソール－５－イル、イソオキサゾール－５－イル、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、オキサゾール－２－イ

ル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0226】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルである)の化合物の別の調製方法は、式(54)の化合物を式(6)の適切な求核化合物で処理することによるもので、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい:それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール;それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(1,5-5)(DBU)とともに使用される、第1級又は第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール;好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン;非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩;好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート;又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1,2-ジメトキシエタンなどの

エーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて、1~18時間、好ましくは2時間行ってもよい。式II (Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0227】

式II (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物のまた別の調製方法は、式(52)の化合物を式(6)の適切な求核化合物で処理することによるものであり、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級アミン；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、又はナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン

若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で行ってもよい。これらの反応は、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは溶媒の還流温度にて、16～48時間、好ましくは18時間行う。式II (Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は、従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。更に、使用される式(6)の求核試薬が第1級若しくは第2級脂肪族アミンである場合、及び本求核試薬が添加塩のないときに過剰に使用される場合、反応は水性溶媒中、好ましくは水と、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン若しくはジオキサンなどの有機溶媒、好ましくはエタノールとの混合物中に行ってもよい。これらの反応は、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは溶媒の還流温度にて、16～48時間行う。式IIの生成物は、従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0228】

式(52) (式中、 $R^3$ はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素である)の化合物の別の調製

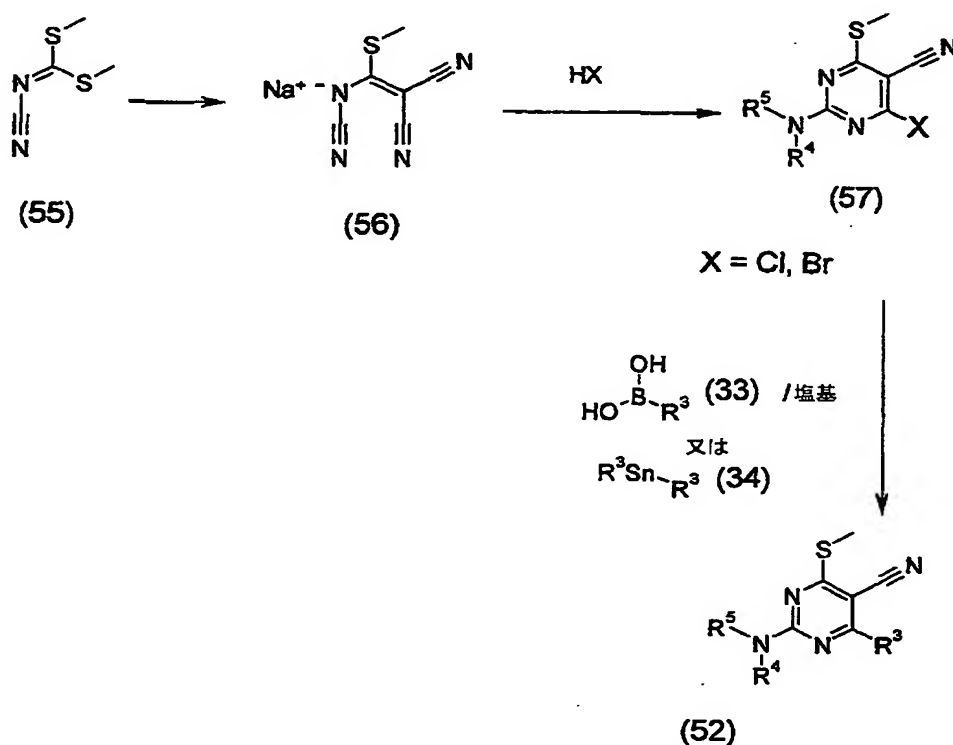


式(52) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$  低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$  低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラン、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素である) の化合物の別の調製方法は、以下の反応スキームXIVに示すように、式(57)の中間体からである。

【0229】

【化24】

## 反応スキーム XIV



【0230】

(式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハ

ロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素である。  
)

### 【0231】

#### 式(56)の化合物の調製

たとえばFluka Chemie AGから市販品として入手可能な式(55)の化合物である、N-シアノーイミド-S, S-ジメチル-カーボネートは、塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中でマロニトリルと室温にて1~18時間、好ましくは14時間反応させる。式(56)の生成物、2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニル-ビニル-シアナミドのナトリウム塩は、従来手段で単離され、好ましくは再結晶化によって精製される。

### 【0232】

#### 式(57)の化合物の調製

式(56)の化合物、2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニル-ビニル-シアナミドのナトリウム塩は、エーテル性溶媒、好ましくはジエチルエーテル中の大幅な過剰量の無水塩化水素に0℃にて添加することによって反応させ、混合物は1~36時間、好ましくは18時間にわたって室温までゆっくりと加温する。式(57)の生成物、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルは、従来手段で単離され、好ましくは再結晶化若しくはクロマトグラフィーによって精製される。

### 【0233】

あるいは、式(56)の化合物、2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニル-ビニル-シアナミドのナトリウム塩は、プロトン性溶媒、好ましくは酢酸中で

5℃にて臭化水素と反応させ、混合物は1～36時間、好ましくは1時間にわたって室温までゆっくりと加温する。式(57)の生成物、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルは、従来手段で単離され、好ましくは再結晶化若しくはクロマトグラフィーによって精製される。

### 【0234】

式(52)の化合物の調製

式(33) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)のボロン酸誘導体は、市販品として入手可能であるか、当業界で周知の方法によって調製できる。式(57)の化合物、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル若しくは2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルは、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)及び無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムを含む水性溶媒中、好ましくは水及びジオキサンの混合物中で、式(33)のボロン酸誘導体と反応させる。反応は好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約2～8時間、好ましくは約4時間行う。式(52)の生成物は、従来手段で単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0235】

式(52)の化合物の別の調製

式(34) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (

場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、Rはメチル若しくはn-ブチルである)のトリアルキルスタンナン誘導体は、市販品として入手可能であるか、当業界で周知の方法によって調製できる。式(57)の化合物、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル若しくは2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルは、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を含むエーテル性溶媒(たとえば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン)中で式(34)のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。反応は好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約10~18時間、好ましくは約16時間行う。式(52)の生成物は、従来手段で単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0236】

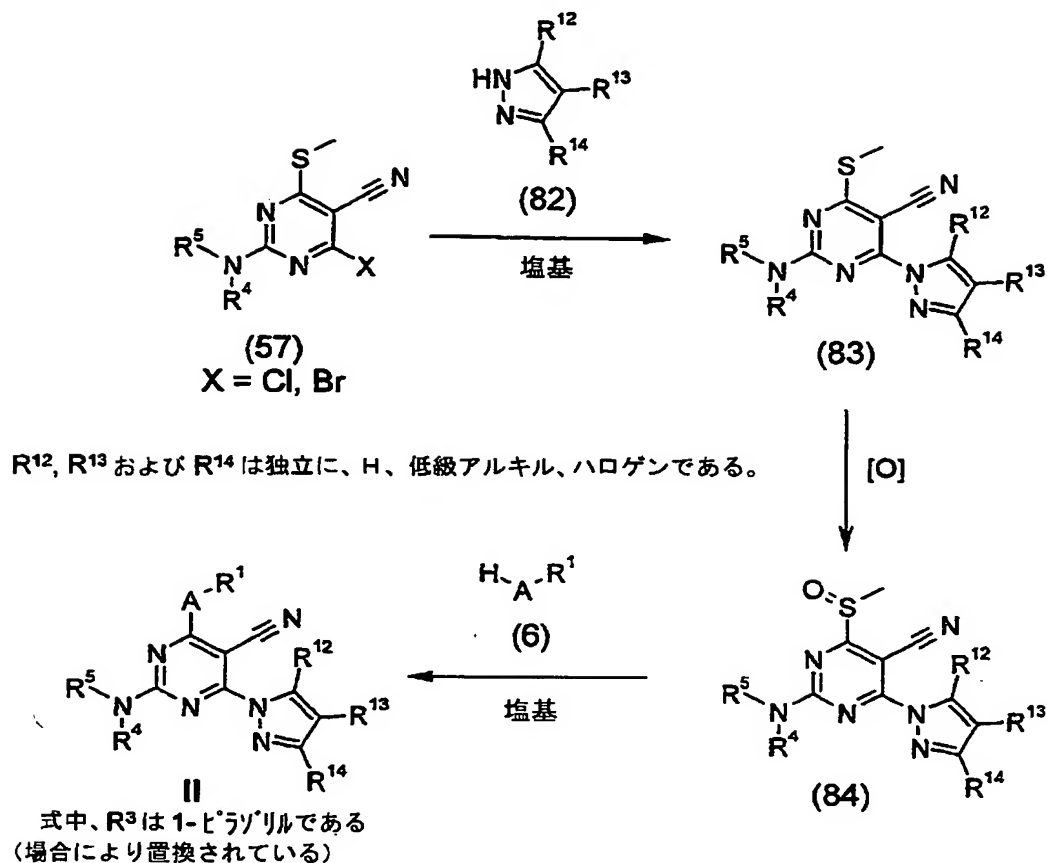
式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はピラゾール-1-イル(場合により低級アルキル若しくはハロゲンによって置換されている)である)の化合物の調製

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はピラゾール-1-イル(場合により低級アルキル若しくはハロゲンによって置換されている)である)の化合物の調製方法の1つは、式(84)の中間体からのものであり、該中間体の調製方法は以下の反応スキームXVに示す。

#### 【0237】

#### 【化25】

## 反応スキーム XV



## 【0238】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $\text{R}^1$ は上で定義したとおりであり、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は水素であり、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{14}$ は独立に、水素、低級アルキル若しくはハロゲンである。

## 【0239】

式(83)の化合物の調製

出発する式(82)のピラゾールは市販品として入手可能であるか、当業界で周知の方法によって調製できる。

## 【0240】

式(83)の化合物は、式(57)の化合物、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル若しくは2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルのどちらかを、水素化ナトリウム、水素化カリウム若しくは炭酸セシウムなどの塩基、好

ましくは炭酸セシウムの存在下で、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド若しくはジグリムなどの極性非プロトン性溶媒、好ましくはN-メチルピロリドン中で、過剰の式(82)のピラゾール化合物によって、高温、好ましくは60～70℃にて、約2～18時間、好ましくは16時間処理して調製する。式(83)の生成物は、従来手段で単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0241】

式(84)の化合物の調製

式(83)のメチルスルファニルピリミジン化合物は、室温にて有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中で酸化剤、好ましくは3-フェニルー2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと反応させる。式(84)の生成物、メタンスルフィニルピリミジン誘導体は、従来手段で単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で使用される。しかし、式(84)の生成物はクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

#### 【0242】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はピラゾール-1-イル(場合により低級アルキル若しくはハロゲンによって置換されている)である)の化合物の調製

式(84)のメタンスルフィニルピリミジン誘導体は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(1, 5-5)(DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩な

どの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、若しくはジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて、1～18時間、好ましくは2時間行ってもよい。式II（Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はピラゾール-1-イル（場合により低級アルキル若しくはハロゲンによって置換されている）である）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0243】

式II（式中、Aは酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の化合物の別の調製

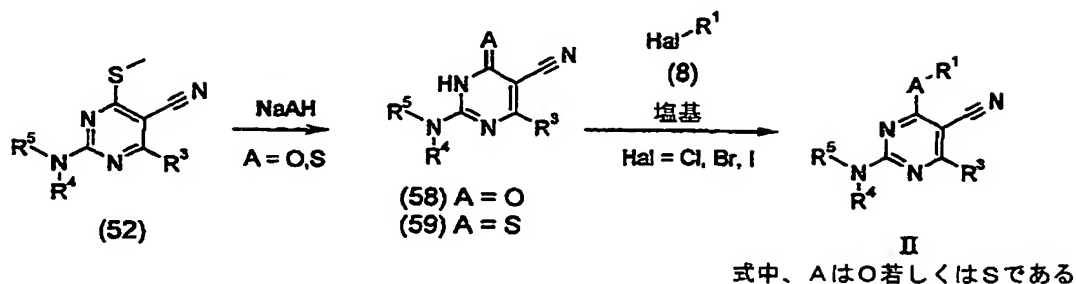
式（52）の化合物を式（II）（式中、Aは酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の化合物に変換する

別の方法は、以下の反応スキームXVIに示す。

【0244】

【化26】

反応スキーム XVI



【0245】

(式中、Aは酸素若しくは硫黄であり、R<sup>1</sup>は上で定義したとおりであり、R<sup>3</sup>は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCHFで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラン、若しくはピラジン-2-イルであり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素若しくは低級アルキルである。)

【0246】

式(58)の化合物の調製

式(52)の化合物は、水性溶媒中、好ましくは水と、1,2-ジメトキシエタン若しくはジオキサンなどのエーテル性有機溶媒、好ましくはジオキサンとの混合物中で過剰のアルカリ金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムと反応させる。反応は好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、好ましくは約16時間行う。式(58)の生成物は、従来手段で単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし式(58)の生成物は、再結晶化によって更に精製してもよい。



## 【0247】

式II（式中、Aは酸素であり、R<sup>3</sup>は低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の化合物の調製

式（58）の化合物は、第1級若しくは第2級脂肪族ハロゲン化物などの、過剰の適切な式（8）の有機ハロゲン化物、好ましくは脂肪族臭化物若しくは臭化ベンジルと反応させ、該有機ハロゲン化物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、室温若しくはそれ以上、好ましくは溶媒の還流温度にて、1～18時間、好ましくは2時間行う。式II（式中、Aは酸素であり、R<sup>3</sup>は低級アルキル、フェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0248】

式（59）の化合物の調製

式（52）の化合物は、極性有機溶媒中、好ましくはエタノール中で過剰のアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウムチオラートと反応させる。反応は好

ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、好ましくは約16時間行う。式(59)の生成物は、従来手段で単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし式(59)の生成物は、再結晶化によって更に精製してもよい。

#### 【0249】

式II(式中、Aは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(59)の化合物は、第1級若しくは第2級脂肪族ハロゲン化物などの、過剰の適切な式(8)の有機ハロゲン化物、好ましくは脂肪族臭化物若しくは臭化ベンジルと反応させ、該有機ハロゲン化物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチレート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、室温若しくはそれ以上の温度、好ましくは溶媒の還流温度にて、1~18時間、好ましくは2時間行う。式II(式中、Aは硫黄であり、 $R^3$ は低級アルキル、フェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0250】

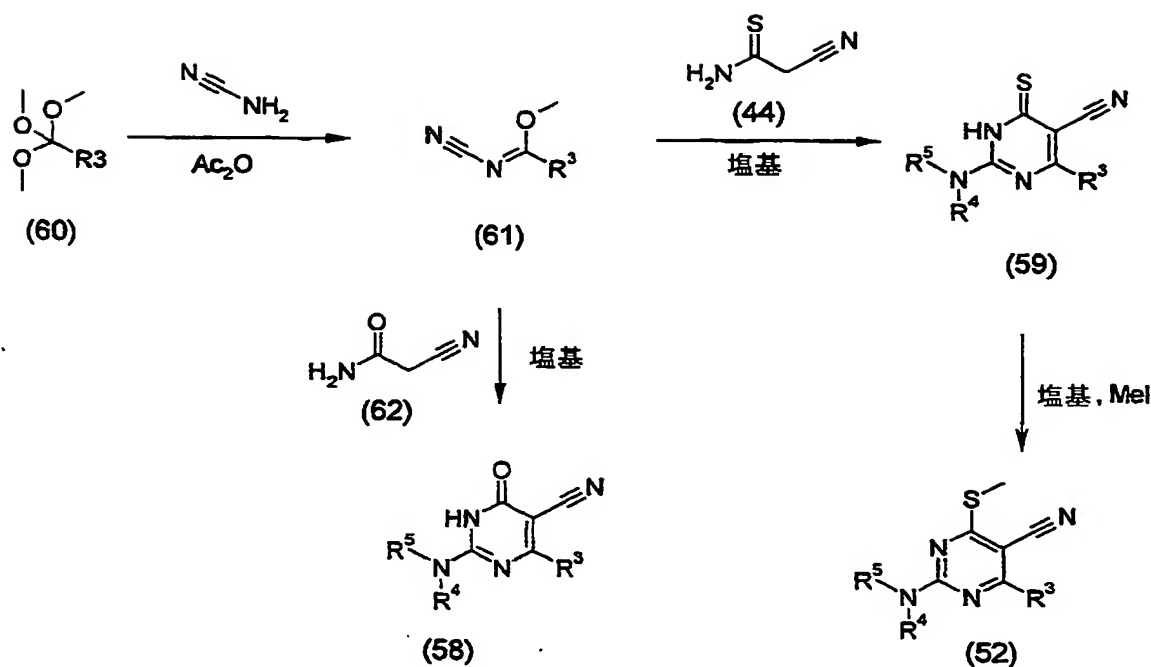
式(52)、(58)及び(59) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$  若しくは  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素である) の化合物の別の調製

式(52)、(58)及び(59) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$  若しくは  $CH_2F$  で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  はどちらも水素である) の化合物の別の調製方法は、以下の反応スキームXVIIに示す式(61)の中間体からによるものである。

## 【0251】

## 【化27】

## 反応スキーム XVII



## 【0252】

(式中、 $\text{R}^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 低級アルコキシ、シアノ、 $\text{CHF}_2$ 若しくは $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$  は水素である。)

## 【0253】

出発する式 (60) のオルトエステル誘導体は、たとえばFluka Chemie AGから市販品として入手可能であるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。2-シアノアセトアミド (式 (62)) 及び2-シアノチオアセトアミド (式 (44)) はどちらも市販品として入手できる。

## 【0254】

## 式(61)の化合物の調製

式(60)のオルトエステル誘導体は、好ましくは溶媒なしで、高温、好ましくは約130～150℃にて約1時間、シアナミド及び無水酢酸と反応させる。式(61)の生成物、N-シアノイミデートエステル誘導体は、好ましくは蒸留によって精製する。

## 【0255】

## 式(58)の化合物の調製

式(61)のN-シアノイミデートエステル誘導体は、式(62)の2-シアノアセトアミドと反応させる。反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、室温若しくはそれ以上の温度、好ましくは溶媒の還流温度にて、1～18時間、好ましくは2時間行う。式(58)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは再結晶化によって精製される。

## 【0256】

## 式(59)の化合物の調製

式(61)のN-シアノイミデートエステル誘導体は、式(44)の2-シアノチオアセトアミドと反応させる。反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、室温若しくはそれ以上の温度、好ましくは溶媒の還流温度にて、1～18時間、好ましくは3時間行う。式(59)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは再結晶化によって精製される。

## 【0257】

## 式(52)の化合物の調製

式(59)化合物は、過剰のヨウ化メチルと反応させる。反応は、塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、室温若しくはそれ以上の温度、好ましくは室温にて、1～18時間、好ましくは2時間行う。式(52)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0258】

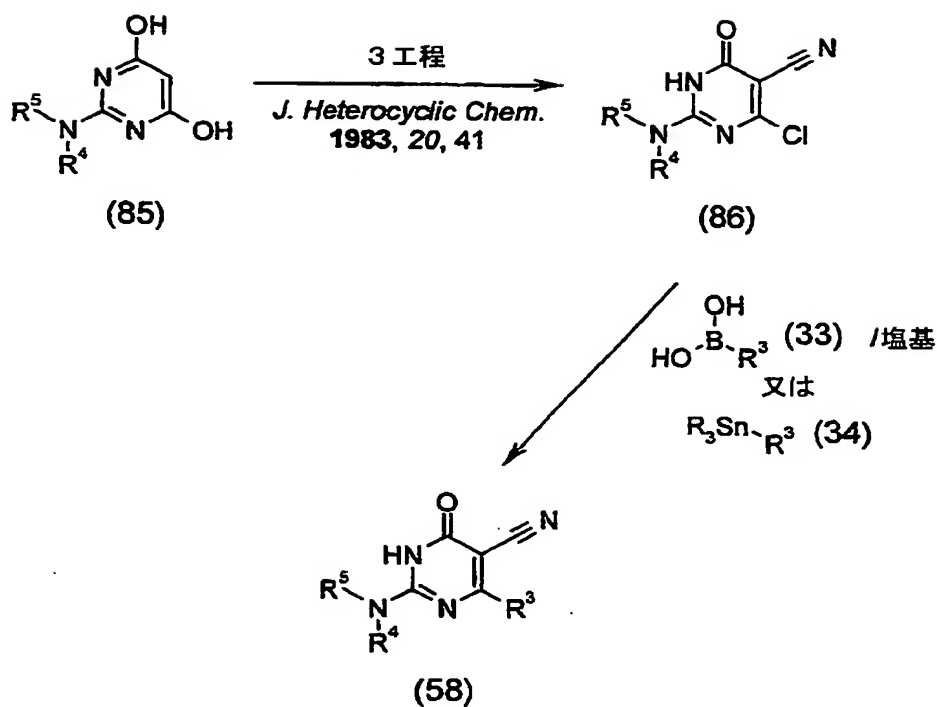
式(58) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1. 4] ジオキシ-6-イル、ベンゾ [1. 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素である) の化合物の別の調製

式(58) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1. 4] ジオキシ-6-イル、ベンゾ [1. 3] ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$  及び  $R^5$  はともに水素である) の化合物の別の調製方法は、以下の反応スキームXVIIIに示す式(86)の中間体からによるものである。

## 【0259】

## 【化28】

## 反応スキーム XVIII



## 【0260】

(式中、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、-C(=CH<sub>2</sub>)-O-低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素である。)

## 【0261】

式(86)の化合物の調製

式(86)の化合物、2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルは文献で既知であり、Bellらの手順(*J. Heterocyclic Chem.* 1983, 20, 41)に従って、市販品として入手可能な2-アミ

ノ-4, 6-ジヒドロキシーピリミジン(85)から3工程で調製できる。

### 【0262】

式(58)の化合物の調製

式(33) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$  低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$  低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである) のボロン酸誘導体は、市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。式(86)の化合物、2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルは、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、及び無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムを含む、水性溶媒、好ましくは水とジオキサンの混合物中で、式(33)のボロン酸誘導体と反応させる。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約2~8時間、好ましくは約4時間行う。式(58)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0263】

式(58)の化合物の別の調製

式(34) (式中、 $R^3$  はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$  低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$  低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-



2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルであり、Rはメチル若しくはn-ブチルである)のトリアルキルスタンナン誘導体は、市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。式(86)の化合物、2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリルは、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを含むエーテル性溶媒(たとえば、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン)中で、式(34)のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。反応は溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約10~18時間、好ましくは約16時間行う。式(58)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0264】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1. 4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1. 3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、-C(=CH<sub>2</sub>)-O-低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルである)の化合物の別の調製は、クロロ若しくはトリフレート誘導体からである。

#### 【0265】

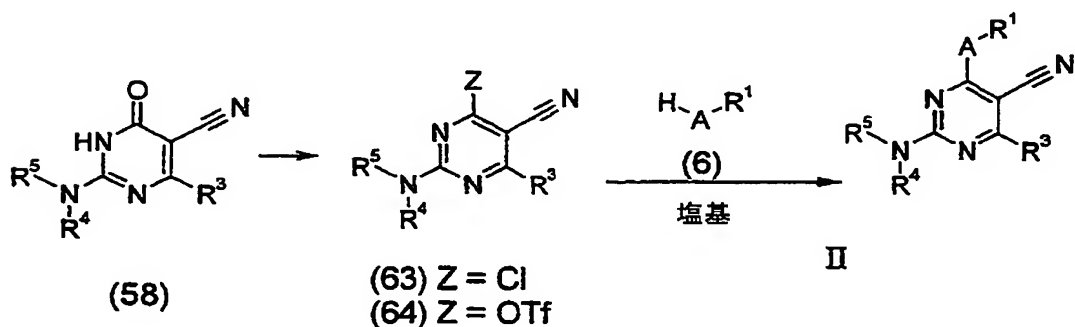
式(58)の化合物を、式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1. 4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1. 3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、

ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物に変換する別の方法は、式(63)若しくは式(64)の中間体經由であり、その調製は以下の反応スキームXIXに示す。

【0266】

【化29】

反応スキーム XIX



【0267】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素若しくは低級アルキルである。)

【0268】

式(63)の化合物の調製

式(58)の化合物は、好ましくは溶媒なしで、塩素化剤、好ましくはオキシ

塩化リン酸と反応させる。反応は還流温度において約1～3時間、好ましくは約1時間半行う。式(63)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0269】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(63)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)(DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカ

リウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは溶媒の還流温度にて、1～18時間、好ましくは18時間行ってもよい。式II (Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、-C(=CH<sub>2</sub>)O-低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0270】

式(64)の化合物の調製

式(58)の化合物は、0℃から室温の間の温度にて約16時間、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中でアルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸及び過剰の非求核塩基、好ましくは2, 6-ジ-tert-ブチルピリジンと反応させる。式(64)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0271】

式II (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、シアノ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、

ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(64)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)(DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1,2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上に、好ましくは溶媒の還流温度にて、1~18時間、好ましくは18時間行ってもよい。式II(Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、シアノ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1.4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1.3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-

2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0272】

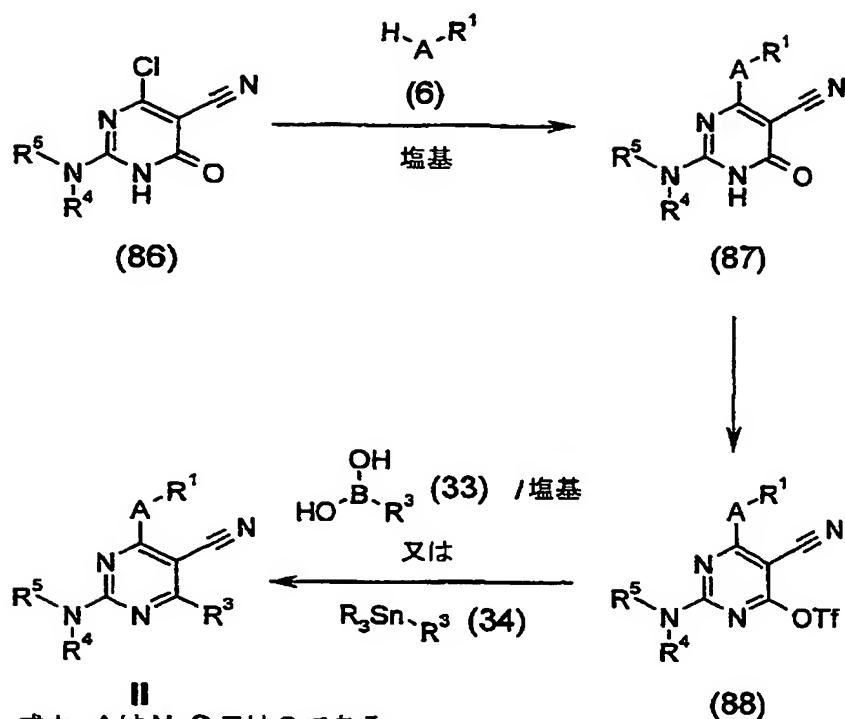
式(86)の化合物からの、式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の別の調製

式(86)の化合物を、式II(Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物に変換する別の方法は、式(88)の中間体経由であり、その調製は以下の反応スキームXXに示す。

### 【0273】

### 【化30】

## 反応スキーム XX



## 【0274】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>1</sup>は上で定義したとおりであり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラン、若しくはピラジン-2-イルであり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素である。)

## 【0275】

式(87)の化合物の調製

式(86)の化合物、2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリルは、式(6)の適切な求核化合物と反応さ

せ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5) (DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上に、好ましくは室温にて、1～18時間、好ましくは2時間行ってもよい。式(87)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0276】

式(88)の化合物の調製

式(87)の化合物は、0℃から室温の間の温度にて約16時間、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中でアルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸及び過剰の非求核塩基、好ましくは2, 6-ジ-tert-ブチルピリジンと反応させる。式(88)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0277】

II (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により



低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(33)(式中、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)のボロン酸誘導体は、市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。式(88)の化合物は、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、及び無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムを含む、水性溶媒、好ましくは水とジオキサンの混合物中で、式(33)のボロン酸誘導体と反応させる。反応は溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約2~8時間、好ましくは約4時間行う。式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシ-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、

ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0278】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ〔1,4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルである)の化合物の別の調製

式(34)(式中、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ〔1,4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1,3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジーン-2-イルであり、Rはメチル若しくはn-ブチルである)のトリアルキルスタンナン誘導体は、市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。式(88)の化合物は、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを含むエーテル性溶媒(たとえば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン)中で、式(34)のトリアルキルスタンナン誘導体と反応させる。反応は溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約10~18時間、好ましくは約16時間行う。式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキ

ル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O$ -低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0279】

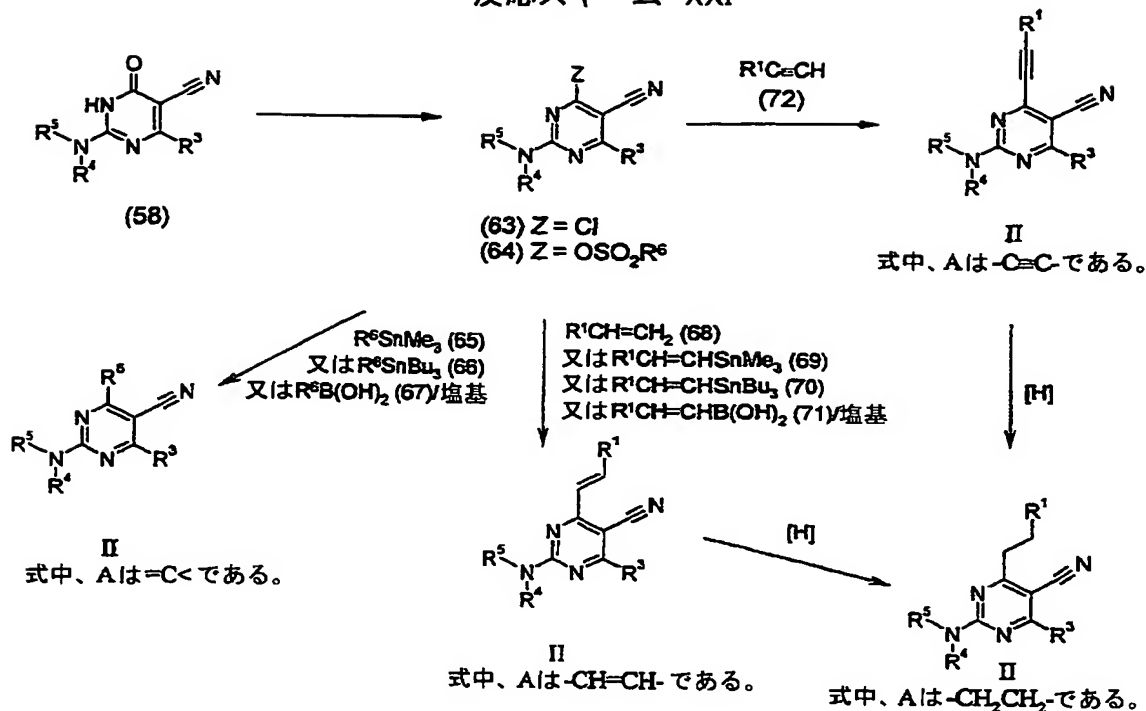
式II(式中、Aは $=C<$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 若しくは $-CH_2CH_2-$ である)の化合物の別の調製

式II(式中、Aはオレフィン若しくは芳香族特性を持ち、置換度が異なる炭素原子である)の化合物を調製する1つの方法は、以下の反応スキームXXIに示すように、式(63)若しくは(64)の中間体からである。

#### 【0280】

#### 【化31】

## 反応スキーム XXI



## 【0281】

(式中、Aはオレフィン若しくは芳香族特性を持ち、置換度が異なる炭素原子であり、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は上で定義したとおりであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素若しくは低級アルキルである。)

## 【0282】

式II(式中、Aは $=C<$ である)の化合物の調製

式(63)の化合物、若しくは式(64)の化合物は、適切な有機金属化合物と反応させ、該有機金属化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：式(65)のトリメチルスタナン誘導体；若しくは式(66)のトリブチルスタナン誘導体；若しくは式(67)のボロン酸誘導体。式(65)若しくは式(66)の有機スタナン誘導体を使用する場合、反応は、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を含むエーテル性溶媒(たとえば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン)中で行う。反応は好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約1

4～36時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは=C<である）の化合物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。式（67）のボロン酸誘導体を使用する場合、反応は、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）及び無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムを含む水性溶媒、好ましくは水及びジオキサンの混合物中で行う。反応は好ましくは溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約14～36時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは=C<である）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0283】

式II（式中、Aは-CH=CH-である）の化合物の別の調製

式（63）の化合物、若しくは式（64）の化合物は、適切な有機金属化合物と反応させ、該有機金属化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：式（68）のオレフィン；式（69）のトリメチルスタンナン誘導体；若しくは式（70）のトリブチルスタンナン誘導体；若しくは式（71）のボロン酸誘導体。式（68）のオレフィン誘導体を使用する場合、反応は、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）及び無機塩基、好ましくは炭酸セシウムを含むエーテル性溶媒（たとえば、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン）中で行う。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約14～36時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは-CH=CH-である）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。式（69）若しくは式（70）の有機スタンナン誘導体を使用する場合、反応は、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を含むエーテル性溶媒（たとえば、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン）中で行う。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約14～36時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは-CH=CH-である）の生成物は従来

手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。式(71)のボロン酸誘導体を使用する場合、パラジウム触媒、好ましくはパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)及び無機塩基、好ましくは炭酸ナトリウムを含む水性溶媒、好ましくは水及びジオキサンの混合物中で反応を行う。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約14～36時間、好ましくは約16時間行う。式II(式中、Aは $-CH=CH-$ である)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0284】

式II(式中、Aは $-C\equiv C-$ である)化合物の別の調製

式(63)の化合物、若しくは式(64)の化合物は、式(72)の適切なアセチリン化合物と反応させ、該アセチリン化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。反応は、パラジウム触媒、好ましくはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、塩基、好ましくはトリエチルアミン、及び銅共触媒、好ましくはヨウ化銅(I)を含むエーテル性溶媒(たとえば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン)中で行う。反応は好ましくは、溶媒の還流温度と室温の間の温度、好ましくは約50℃にて、約1～18時間、好ましくは約3時間行う。式II(式中、Aは $-C\equiv C-$ である)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

#### 【0285】

式II(式中、Aは $-CH_2CH_2-$ である)化合物の別の調製

式II(Aは $-CH=CH-$ である)の化合物、若しくは式II(式中、Aは $-C\equiv C-$ である)の化合物は、水素添加触媒、好ましくは10%パラジウム-炭素を含む有機溶媒(たとえば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくはエタノール、好ましくはジオキサン及びエタノールの混合物)中で水素ガスと反応させる。反応は室温にて、1気圧若しくはそれ以上の圧、好ましくは1気圧で、約2～36時間、好ましくは約16時間行う。式II(式中、Aは $-CH_2CH_2-$ である)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは

クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

【0286】

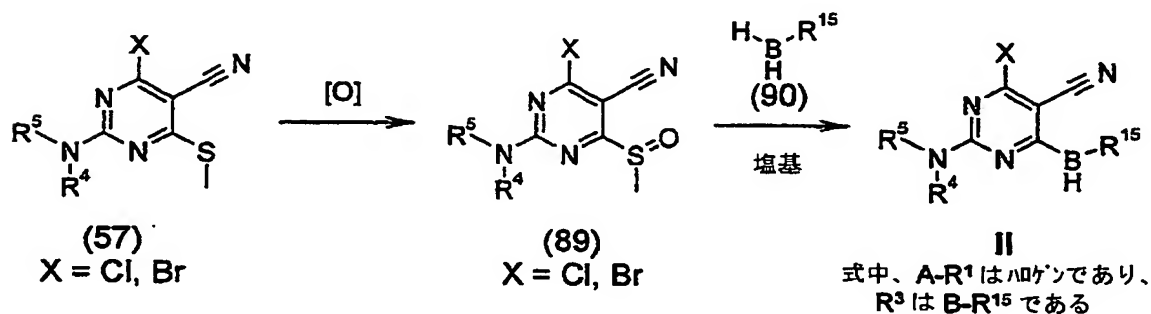
式II (式中、 $A-R^1$  はハロゲンであり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ -ピリジル (場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n$ -ピリジルである) の化合物の調製

式II (式中、 $A-R^1$  はハロゲンであり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ -ピリジル (場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n$ -ピリジルである) の化合物を調製する方法の1つは式(89) の中間体からであり、その調製は以下の反応スキームXXIIに示す。

【0287】

【化32】

反応スキーム XXII



【0288】

(式中、Xはブromo若しくはクロロであり、Bは酸素若しくは硫黄であり、 $R^4$  及び $R^5$  は水素であり、 $R^{15}$  は $-(CH_2)_n$ -フェニル、若しくは $-(CH_2)_n$ -ピリジル (場合により低級アルキルで置換されている) である)

【0289】

式(89)の化合物の調製

式(57)の化合物は、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドの混合物中で、室温にて酸化剤、好ましくは3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと反応させる。式(89)の生成物は従来手段で単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で反応させる

。しかし式(89)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

### 【0290】

式II(式中、 $A-R^1$  はハロゲンであり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである)の化合物の調製

式(89)の化合物は、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5)の存在下で、式(90)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。反応はジオキサン、テトラヒドロフラン、若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて約1~18時間、好ましくは約2時間行う。式II(式中、 $A-R^1$  はハロゲンであり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0291】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである)の化合物の調製

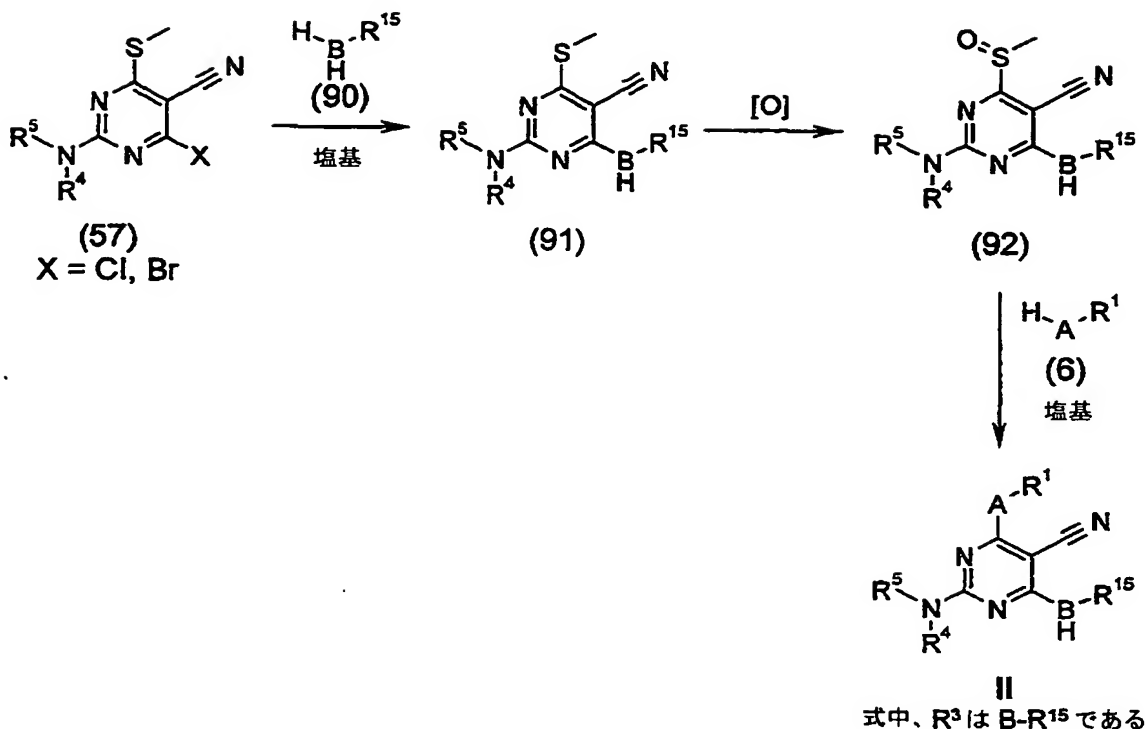
式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$  は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである)の化合物を調製する1つの方法は、式(92)の中間体からであり、この調製は以下の反応スキームXXIIIに示す。

### 【0292】

### 【化33】



## 反応スキーム XXIII



## 【0293】

(式中、Xはブromo若しくはクロロであり、Bは酸素若しくは硫黄であり、 $\text{R}^1$ は上で定義したとおりであり、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は水素であり、 $\text{R}^{15}$ は $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル、若しくは $-(\text{CH}_2)_n$ -ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)である)

## 【0294】

式(91)の化合物の調製

式(57)の化合物は、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(1, 5-5)の存在下で、式(90)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。反応はジオキサン、テトラヒドロフラン、若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて約1~18時間、好ましくは約16時間行う。式(91)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0295】

## 式(92)の化合物の調製

式(91)の化合物は、不活性有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中で、室温にて酸化剤、好ましくは3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと反応させる。式(92)の生成物は従来手段で単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし式(92)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

## 【0296】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである)の化合物の調製

式(92)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)(DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1,2-ジメトキシエタン中で、室温若しく

はそれ以上にて、好ましくは室温にて、1～18時間、好ましくは2時間行ってもよい。式II（Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $S-(CH_2)_n-$ ピリジルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0297】

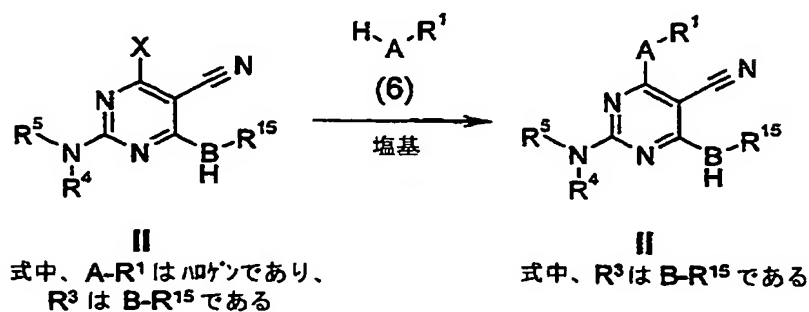
式II（式中、 $A-R^1$ はハロゲンであり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $S-(CH_2)_n$ ピリジルである）の化合物の、式II（Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $S-(CH_2)_n$ ピリジルである）の化合物への変換

式II（式中、 $A-R^1$ はハロゲンであり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $S-(CH_2)_n$ ピリジルである）の化合物の、式II（Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $S-(CH_2)_n$ ピリジルである）の化合物への変換は、以下の反応スキームXXIVに示す。

### 【0298】

### 【化34】

### 反応スキーム XXIV



## 【0299】

(式中、Xはブロモ若しくはクロロであり、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、Bは酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素であり、 $R^{15}$ は $-(CH_2)_n$ -フェニル、若しくは $-(CH_2)_n$ -ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)である)

## 【0300】

式II (Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ -ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $-S-(CH_2)_n$ -ピリジルである)の化合物の調製

式II (式中、 $A-R^1$ はハロゲンであり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n$ -フェニル、 $-O-(CH_2)_n$ -ピリジル(場合により低級アルキルで置換されている)、若しくは $-S-(CH_2)_n$ -ピリジルである)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5) (DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、若しくはジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-

ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて、1～18時間、好ましくは2時間行ってもよい。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は $-O-(CH_2)_n-$ フェニル、 $-O-(CH_2)_n-$ ピリジル（場合により低級アルキルで置換されている）、若しくは $-S-(CH_2)_n-$ ピリジルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0301】

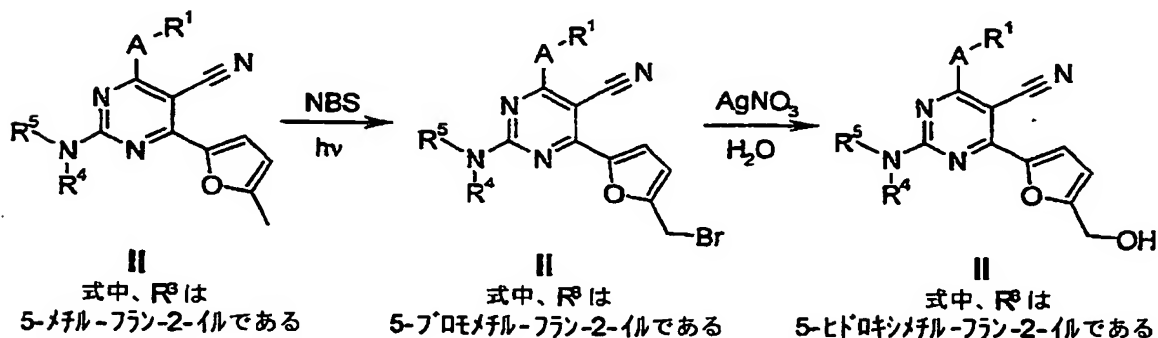
式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-メチルフラン-2-イルである）の化合物の、式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモメチルフラン-2-イル若しくは5-ヒドロキシメチルフラン-2-イルである）の化合物への変換

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-メチルフラン-2-イルである）の化合物の、式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモメチルフラン-2-イル若しくは5-ヒドロキシメチルフラン-2-イルである）の化合物への変換方法は、以下の反応スキームXXVに示す。

### 【0302】

#### 【化35】

#### 反応スキーム XXV



### 【0303】

（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素である。）

## 【0304】

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモメチルーフラン-2-イルである）の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-メチルーフラン-2-イルである）の化合物は、非極性有機溶媒、好ましくは四塩化炭素中で、ラジカル開始剤、好ましくは過酸化ベンゾイルの存在下で、高強度光源、好ましくはハロゲンランプによる高照射源を併用して、わずかに過剰のN-ブロモスクシンイミドと反応させる。反応は好ましくは室温にて、8～18時間、好ましくは8時間行う。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモメチルーフラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0305】

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ヒドロキシメチルーフラン-2-イルである）の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモメチルーフラン-2-イルである）の化合物は、水及び水混和性極性有機溶媒の混合物などの水性溶媒系、好ましくは水及びアセトンの混合物中で、過剰の硝酸銀と反応させる。反応は好ましくは室温及び好ましくは暗所にて、約8～18時間、好ましくは16時間行う。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ヒドロキシメチルーフラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0306】

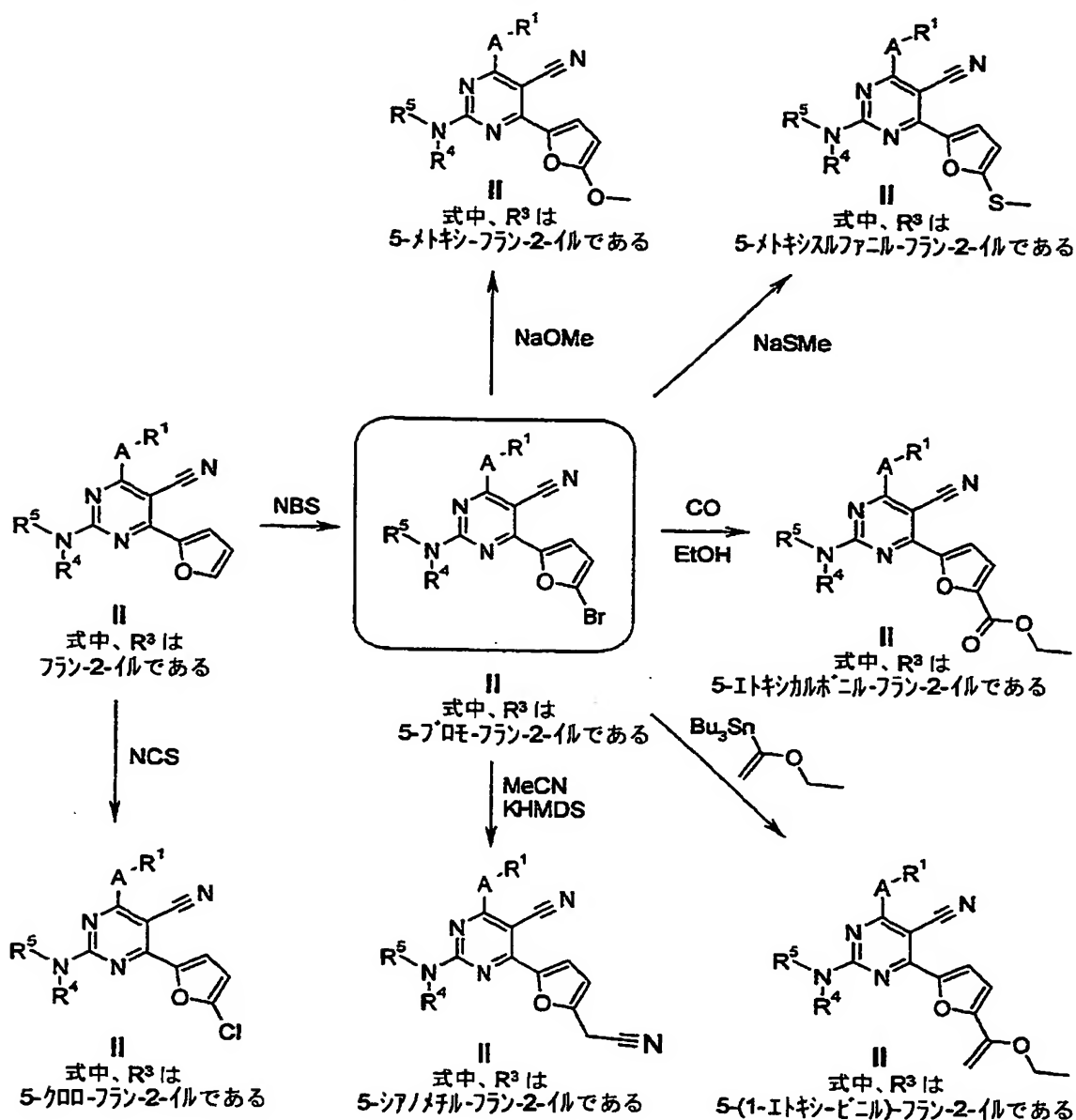
式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフラン-2-イルである）の化合物の、式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イル、5-クロロフラン-2-イル、5-メトキシフラン-2-イル、5-メチルスルファニルーフラン-2-イル、5-エトキシカルボニルーフラン-2-イル、5-（1-エトキシビニル）-フラン-2-イル、若しくは5-シアノメチルーフラン-2-イルである）の化合物への変換

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフラン-2-イルである）の化合物を、式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イル、5-クロロフラン-2-イル、5-メトキシフラン-2-イル、5-メチルスルファニルフラン-2-イル、5-エトキシカルボニルフラン-2-イル、5-（1-エトキシビニル）フラン-2-イル、若しくは5-シアノメチルフラン-2-イルである）の化合物へ変換する方法は、以下の反応スキームXXVIに示す。

【0307】

【化36】

## 反応スキーム XXVI



## 【0308】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素である。)

## 【0309】

式II (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イルである)の化合物の調製

式II (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフラン-2-イルで



ある)の化合物は、極性有機溶媒、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド中で、やや過剰のN-ブロモスクシンイミドと反応させる。反応は、室温及び50℃の間の温度、好ましくは50℃にて、約1~2時間行う。式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-ブロモフラン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0310】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-クロロフラン-2-イルである)の化合物の調製

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフラン-2-イルである)の化合物は、極性有機溶媒、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド中で、やや過剰のN-クロロスクシンイミドと反応させる。反応は好ましくは室温及び50℃の間の温度、好ましくは50℃にて、約1~2時間行う。式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-クロロフラン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0311】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-メトキシフラン-2-イルである)の化合物の調製

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-ブロモフラン-2-イルである)の化合物は、非プロトン性極性有機溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、過剰のナトリウムメチラートと反応させる。反応は室温及び50℃の間の温度、好ましくは50℃にて、約1~2時間行う。式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-メトキシフラン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0312】

式II(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>は5-メチルスルファニル-フラン-2-イルである)の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イルである）の化合物は、非プロトン性極性有機溶媒、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、過剰のナトリウムメタンチオラートと反応させる。反応は室温及び50℃の間の温度、好ましくは50℃にて、約1～2時間行う。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-メチルスルファニルフラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0313】

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-エトキシカルボニルフラン-2-イルである）の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イルである）の化合物は、エタノール及びN, N-ジメチルホルムアミドよりなる溶媒混合物中で、一酸化炭素ガスと反応させる。反応混合物は、パラジウム触媒、好ましくはトリス（ジベンジリンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、触媒量の単座配位子、好ましくはトリフェニルアルシン、及び過剰の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンをも含む。反応は1～20気圧、好ましくは1気圧で、室温以上の温度、好ましくは90～100℃にて、約8～18時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-エトキシカルボニルフラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0314】

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-（1-エトキシ-ビニル）-フラン-2-イルである）の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモフラン-2-イルである）の化合物は、パラジウム触媒、好ましくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリドを含む、エーテル性溶媒（たとえば1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン、好ましくはジオキサン）中でやや過剰の（1-エトキシ-ビニル）トリブチルスタナンと

反応させる。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約10～18時間、好ましくは約16時間行う。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-（1-エトキシビニル）-フラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0315】

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-シアノメチル-フラン-2-イルである）の化合物の調製

式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-シアノメチル-フラン-2-イルである）の化合物を調製するには、過剰のアセトニトリルを非水性強塩基、好ましくはカリウムビス（トリメチルシリル）アミドと反応させる。反応はエーテル性溶媒（たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、若しくは1, 2-ジメトキシエタン、好ましくはテトラヒドロフラン）中で、-78℃の温度にて約1時間行い、その時間の後、式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-ブロモ-フラン-2-イルである）の化合物を加え、混合物は約5～6時間にわたって-40℃まで徐々に加温する。式II（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ は5-シアノメチル-フラン-2-イルである）の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0316】

式IIIの化合物の調製

式III（式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシ-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピ

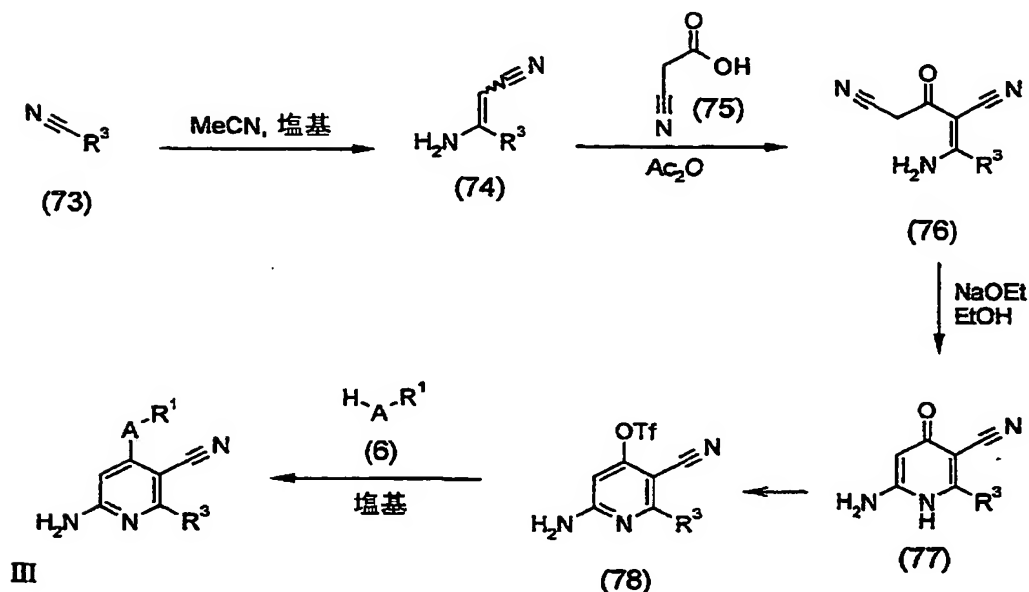
ラジン-2-イルである)の化合物の調製

式III(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)O-$ 低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物を調製する1つの方法は、式(78)の中間体からであり、その調製は以下の反応スキームXXVIIに示す。

【0317】

【化37】

反応スキーム XXVII



【0318】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^1$ は上で定義したとおりであり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$

) n-低級アルコキシ、 $\text{CHF}_2$ 若しくは $\text{CH}_2\text{F}$ で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{O}$ -低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである。)

#### 【0319】

式(74)の化合物の調製

出発する式(73)のニトリルは、たとえばFluka Chemie AGから市販品として入手可能であるか、当業界で周知の方法に従って調製できる。

#### 【0320】

式(73)の化合物を調製するために、アセトニトリルは、約1当量の非水性強塩基、たとえば低級アルキルリチウム、好ましくはn-ブチルリチウムと反応させる。反応は、エーテル性溶媒(たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、若しくは1, 2-ジメトキシエタン、好ましくはテトラヒドロフラン)中で、 $-78^\circ\text{C}$ の温度にて約15~30分間、好ましくは15分間行い、その後やや過剰の式(73)のニトリルを加え、1~2時間にわたって混合物を $0^\circ\text{C}$ まで徐々に加温する。式(74)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で使用される。

#### 【0321】

式(76)の化合物の調製

式(74)の化合物は、エーテル性溶媒(たとえば、ジオキサン、若しくはテトラヒドロフラン、好ましくはジオキサン)中で、やや過剰の式(75)の2-シアノ酢酸及びやや過剰の無水酢酸と反応させる。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約 $100^\circ\text{C}$ にて、約1~2時間、好ましくは約90分間行う。式(76)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは再結晶化によって精製される。

#### 【0322】

式(77)の化合物の調製

式(76)の化合物は、アルコール性溶媒、好ましくはエタノール中で、塩基、好ましくはナトリウムエチレートと反応させる。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて1～2時間、好ましくは1時間行う。式(77)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは再結晶化によって精製される。

### 【0323】

式(78)の化合物の調製

式(77)の化合物は、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中で0℃から室温の間の温度にて、約16時間、無水アルカンスルホン酸無水物、好ましくは無水トリフルオロメタンスルホン酸、及び過剰の非求核塩基、好ましくは2,6-ジ-tert-ブチルピリジンと反応させる。式(78)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0324】

式III(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、 $-(CH_2)_n-$ 低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、 $-C(=CH_2)-$ 低級アルキル、4,5-ジヒドロフラン-2-イル、5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(78)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン(1,5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7

ーエン (1, 5-5) (DBU) とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (1, 5-5) とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上に、好ましくは溶媒の還流温度にて、1~72時間、好ましくは48時間行ってもよい。式III (Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ [1. 4] ジオキシ-6-イル、ベンゾ [1. 3] ジオキソ-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、-C(=CH<sub>2</sub>)-O-低級アルキル、4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである) の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0325】

#### 式IVの化合物の調製

式IV (式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル (場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル (場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、CHF<sub>2</sub>若しくは

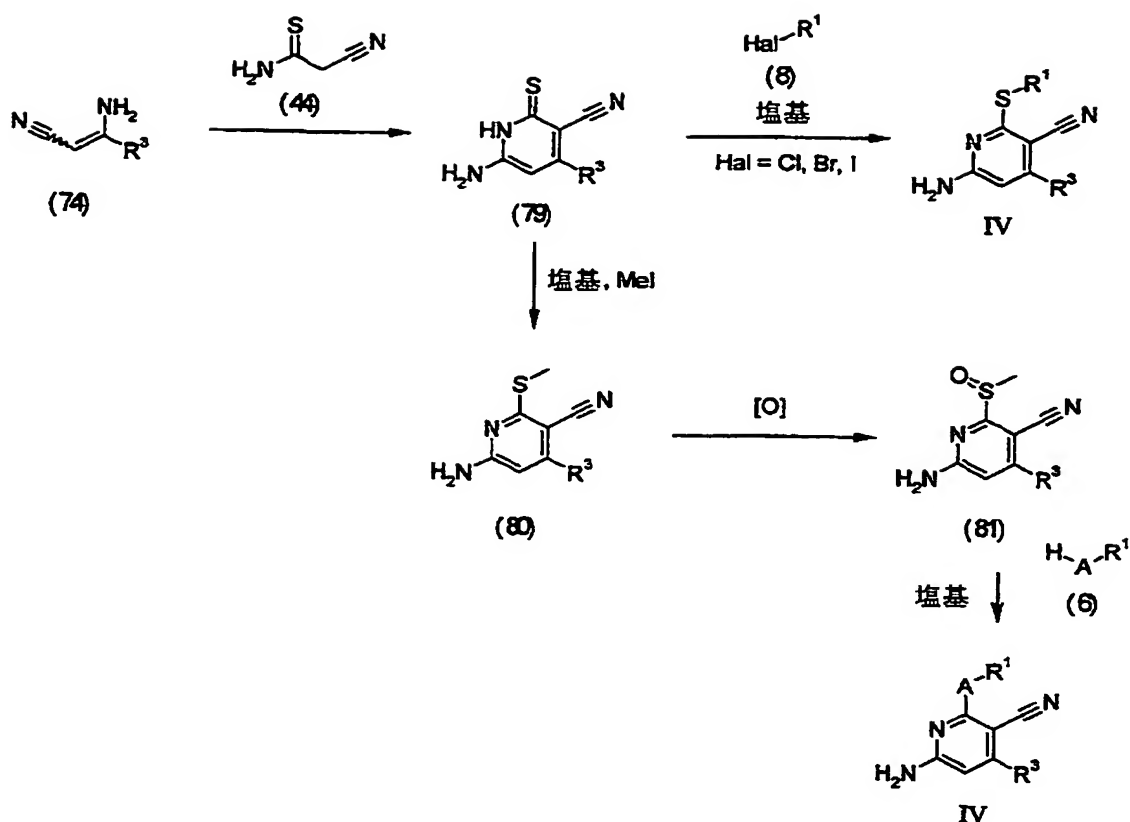
C H<sub>2</sub> F で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式IV(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、CHF<sub>2</sub>若しくはC H<sub>2</sub> F で置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物を調製する1つの方法は、式(81)の中間体からであり、その調製は以下の反応スキームXXVIIに示す。

【0326】

【化38】





## 【0327】

(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>1</sup>は上で定義したとおりであり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)

## 【0328】

式(79)の化合物の調製

式(74)の化合物は、エーテル性溶媒(たとえば、ジオキサン若しくはテトラヒドロフラン、好ましくはジオキサン)中で、式(44)の過剰の2-シアノ

チオアセトアミドと反応させる。反応は好ましくは、溶媒の還流温度、好ましくは約100℃にて、約12～72時間、好ましくは約60時間行う。式(79)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0329】

#### 式(80)の化合物の調製

式(79)の化合物は、約1当量のヨウ化メチルと反応させる。反応は極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、約1当量の塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは室温にて、30～90分間、好ましくは約30分間行う。式(80)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0330】

#### 式(81)の化合物の調製

式(80)の化合物は、有機溶媒、好ましくはジクロロメタン中で室温にて、式(80)の化合物を酸化剤、好ましくは3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジンと反応させることによって、式(81)の化合物に変換できる。式(81)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくは更に精製せずに次の工程で反応させる。しかし式(81)の生成物は、クロマトグラフィー若しくは再結晶化によって更に精製してもよい。

### 【0331】

式IV(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている)、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の化合物の調製

式(81)の化合物は、式(6)の適切な求核化合物と反応させ、該求核化合物は市販品として入手できるか、当業界で周知の方法に従って調製でき、以下より選択してもよい：それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコール；それぞれの場合、非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5) (DBU)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオール；好ましくは添加塩基がなく過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミン；非求核塩基、好ましくは1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(1, 5-5)とともに使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アミンの塩酸塩などの無機塩；好ましくは過剰に使用される、第1級若しくは第2級脂肪族アルコール又は芳香族アルコールのアルカリ金属アルコラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムアルコラート；又は、好ましくは過剰に使用される第1級若しくは第2級脂肪族チオール又は芳香族チオールのアルカリ金属チオラート、好ましくはナトリウム若しくはカリウムチオラート。これらの反応は、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中、又はジオキサン、テトラヒドロフラン若しくは1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル性溶媒中、好ましくは1, 2-ジメトキシエタン中で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは溶媒の還流温度にて、1~48時間、好ましくは16時間行ってもよい。式IV(式中、Aは窒素、酸素若しくは硫黄であり、R<sup>3</sup>はフェニル(場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている)、チエン-2-イル、フル-2-イル(場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルコキシ、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換されている)、2, 3-ジヒドロベンゾ[1. 4]ジオキシシ-6-イル、ベンゾ[1. 3]ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

## 【0332】

式IV（式中、Aは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の化合物の別の調製

式（79）の化合物を、式IV（式中、Aは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである）の化合物に変換する別の方法は、式（79）の化合物を、市販品として入手できる、若しくは当業界で周知の方法で調製できる、第1級若しくは第2級脂肪族ハロゲン化物、好ましくは臭化脂肪族化合物若しくは臭化ベンジルなどの過剰の式（8）の適切な有機ハロゲン化物と反応させることによる。反応は、極性溶媒、好ましくはメタノール若しくはエタノール中で、過剰の塩基、好ましくはナトリウムメチラート若しくはナトリウムエチラートの存在下で、室温若しくはそれ以上にて、好ましくは溶媒の還流温度にて、1～18時間、好ましくは1時間行う。式IV（式中、Aは硫黄であり、 $R^3$ はフェニル（場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換されている）、チエン-2-イル、フル-2-イル（場合により低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -低級アルコキシ、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ で置換されている）、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1. 4〕ジオキシン-6-イル、ベンゾ〔1. 3〕ジオキソ

ール-5-イル、イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、オキサゾール-2-イル、ベンゾフラニル、若しくはピラジン-2-イルである)の生成物は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0333】

式Iの化合物の、式Iの他の化合物への変換

式I(式中、X、Y、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は上で定義したとおりであり、 $R^4$ 及び $R^5$ は水素である)の化合物は、 $R^4$ 及び $R^5$ の1個又は両方の水素を他の基と置換することによって、式Iの他の化合物に変換できる。

### 【0334】

たとえば、式I( $R^4$ 及び $R^5$ は水素である)の化合物を、場合により4-ジメチルアミノピリジンなどの触媒の存在下で、アシル化剤、たとえば塩化アシル若しくはアシル無水物と反応させる。反応は、ピリジンなどの塩基を含むジクロロメタンなどの有機溶媒中で行う。反応は、0~100℃の温度、好ましくは室温にて約1~18時間行う。生成するモノアシル生成物、式I( $R^4$ はアシルであり、 $R^5$ は水素である)は従来手段によって単離され、好ましくはクロマトグラフィー若しくは再結晶化によって精製される。

### 【0335】

化合物の単離及び精製

本明細書に述べる化合物及び中間体の単離及び精製は、望ましい場合、たとえば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、分取低若しくは高圧液体クロマトグラフィー若しくはこれらの手段の組合せなどの、適切な分離若しくは精製手順によって行うことができる。適切な分離若しくは精製手順の具体的な説明は、本明細書の以下の調製及び実施例を参照することによって得られる。しかし、他の同等の分離若しくは精製手順も、もちろん使用できる。

### 【0336】

式Iの化合物の塩

式Iの化合物は、たとえば基 $R^1$ が脂肪族若しくは芳香族アミン部分などの塩

基性基を含む場合、XがNであり、YがCHである場合、又はXがCHであり、YがNである場合に、塩基性であることがある。そのような場合、式Iの化合物は相当する酸付加塩に変換されることができる。

#### 【0337】

変換は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの適切な酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸の、少なくとも化学量論量を用いた処理によって行われる。通常、遊離塩基は、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール若しくはメタノールなどの不活性有機溶媒に溶解し、酸を同様の溶媒に添加する。温度は0℃と50℃の間に維持する。生成した塩は自発的に沈殿するか、より極性の低い溶媒によって溶液から析出させる。

#### 【0338】

式Iの塩基性化合物の酸付加塩は、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニアなどの適切な塩基の、少なくとも化学量論量を用いた処理によって、相当する遊離塩基に変換することができる。

#### 【0339】

式Iの化合物及びその薬学的に使用できる酸付加塩は、有用な薬理学的特性を有する。特に、本発明の化合物はアデノシン受容体リガンドであることがわかっている。

#### 【0340】

化合物は以下に述べる試験に従って研究した。

#### 【0341】

ヒトアデノシンA<sub>1</sub>受容体

ヒトアデノシンA<sub>1</sub>受容体をコードする遺伝子は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内に組換えにより導入し、セムリキ森林熱ウイルス発現系を用いて発現させた。細胞を収集し、遠心分離により2回洗浄し、ホモジナイズし、

遠心分離によって再度洗浄した。最終洗浄膜ペレットを、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>及び10mM MgCl<sub>2</sub> (pH7.4)を含むトリス(50mM)緩衝液中で懸濁させた(緩衝液A)。<sup>3</sup>[H]-DPCPX((〔プロピル-3H〕8-シクロペンチル-1,3-ジプロピキサンチン);0.6nM)結合アッセイは、緩衝液Aの最終体積200μl中に2.5μgの膜タンパク質、0.5mgのYs i-ポリ-1-リジンSPAビーズ及び0.1U アデノシンデアミナーゼが存在する状態で、96ウェルプレートで実施した。非特異性結合はキサンチンアミンコンジナー(XAC;2μM)を用いて定義した。化合物は10μM~0.3nMの10の濃度で試験した。すべてのアッセイは2通り行い、少なくとも2回繰り返した。アッセイプレートは室温で1時間インキュベートした後、遠心分離にかけ、Packard Topcountシンチレーションカウンタを用いて結合リガンドを決定した。IC<sub>50</sub>値は、非線形曲線フィッティングプログラムを用いて計算し、K<sub>i</sub>値はCheng-Prussoff式を用いて計算した。

#### 【0342】

##### ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体

ヒトアデノシンA<sub>2A</sub>受容体をコードする遺伝子は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞内に組換えにより導入し、セムリキ森林熱ウイルス発現系を用いて発現させた。細胞を収集し、遠心分離により2回洗浄し、ホモジナイズし、遠心分離によって再度洗浄した。最終洗浄膜ペレットを、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>及び10mM MgCl<sub>2</sub>を含むトリス(50mM)緩衝液中で懸濁させた(pH7.4)(緩衝液A)。<sup>3</sup>[H]-SCH-58261(Dionisotti et al., 1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353; 1nM)結合アッセイは、緩衝液Aの最終体積200μl中に2.5μgの膜タンパク質、0.5mgのYs i-ポリ-1-リジンSPAビーズ及び0.1U アデノシンデアミナーゼが存在する状態で、96ウェルプレートで実施した。非特異性結合はキサンチンアミンコンジナー(XAC;2μM)を用いて定義した。化合物は10μM~0.3nMの10の濃度で試験した。すべてのアッセイは2通り行い、少なくとも2回繰り返した。アッセイプレートは室温で1時間インキュベートした後、遠心分離にかけ、Packard Topcountシンチレーションカウンタを用いて結合リガンド

を決定した。I C<sub>50</sub> 値は、非線形曲線フィッティングプログラムを用いて計算し、K<sub>i</sub> 値はCheng-Prusoff式を用いて計算した。

### 【0343】

#### ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体

ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体をコードする遺伝子は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内に組換えにより導入し、セムリキ森林熱ウイルス発現系を用いて発現させた。細胞を収集し、遠心分離により2回洗浄し、ホモジナイズし、遠心分離によって再度洗浄した。最終洗浄膜ペレットを、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>及び10mM MgCl<sub>2</sub>を含むトリス（50mM）緩衝液中で懸濁させた（pH7.4）（緩衝液A）。[<sup>125</sup>I]-AB-MECA（〔N（6）-（4-アミノ-3-ヨードベンジル）-5'-N-メチルカルバモイル-アデノシン〕；0.05nM）結合アッセイは、緩衝液Aの最終体積200μl中に20μgの膜タンパク質及び0.1U アデノシンデアミナーゼが存在する状態で、96ウェルプレートで実施した。非特異性結合はキサンチンアミンコンジナー（XAC；2μM）を用いて定義した。化合物は10μM～0.3nMの10の濃度で試験した。すべてのアッセイは2通り行い、少なくとも2回繰り返した。アッセイプレートは室温で1時間インキュベートした後、Whatman Unifilter GF/C 96-ウェルフィルタプレート（0.3%ポリエチレンイミンで予備インキュベートした）によって濾過した。フィルタは0.3mlの冷（4℃）トリス（50mM）-NaCl（120mM）緩衝液（pH7.4）を用いて、3回洗浄した。Microscint 40シンチレーション液（50μl）を各ウェルに加え、ウェルを密封した。20分間静かに振盪した後、プレートをPackard Topcountシンチレーションカウンタでカウントした。I C<sub>50</sub> 値は、非線形曲線フィッティングプログラムを用いて計算し、K<sub>i</sub> 値はCheng-Prusoff式を用いて計算した。

### 【0344】

以下の表に、好ましい化合物の、ヒトA<sub>2a</sub>受容体への親和性を、pK<sub>i</sub>として示す。

### 【0345】

#### 【表1】



実施例	pKi	系の名称
23	8.04	2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル) -6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
38	8.00	2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
41	8.07	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
42	8.33	2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
44	8.60	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ) -ピリミジン-5-カルボニトリル
47	8.42	2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
52	8.40	2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
53	8.20	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル
54	8.13	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロボキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル
55	8.13	2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
58	8.19	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル) -エチルアミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル
60	8.34	2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
61	8.16	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロボキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル
75	8.00	2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
76	8.68	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル

85	8.10	2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル- プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
94	8.01	2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4, 5- ジカルボニトリル
104	8.40	2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル- ピリミジン-5-カルボニトリル
105	8.13	2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2- イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
132	8.33	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2- フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
144	8.55	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4- メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5- カルボニトリル
148	8.19	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル- ピリミジン-5-カルボニトリル
149	8.34	(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル- ピリミジン-5-カルボニトリル
168	8.03	5-プロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2- イルメトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン
206	8.02	2-アミノ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6- チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
208	8.04	5-プロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル- プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン 塩酸塩
219	8.23	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3- イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
230	8.78	5-プロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル- プロポキシ)-ピリミジン-2-イルアミン
231	8.09	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2- フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
233	8.56	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6- フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

234	8.26	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル- プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
235	8.46	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ- エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
237	8.53	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル- ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
241	8.66	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン- 2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
245	8.26	2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン- 2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
246	8.73	2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-( 6-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン- 5-カルボニトリル
247	8.67	2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-( ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
267	8.36	4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル- プロポキシ)-ピリミジン-2-イルアミン
269	8.11	5-プロモ-4-フラン-2-イル-6- フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン
278	8.43	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル- アリルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
280	8.03	5-プロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル- アリルオキシ)-ピリミジン-2-イルアミン
283	8.23	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ピリジン-2- イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル
284	8.41	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2- イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
286	8.02	4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ- ピリミジン-2-イルアミン
288	8.59	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル- ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

- 289 8.43 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 290 8.17 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 291 8.48 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 293 8.43 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 297 8.86 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 298 8.23 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 299 8.20 (RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 302 8.11 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 303 8.60 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 304 8.45 2-アミノ-4-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 305 8.05 2-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 312 8.01 2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 313 9.08 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 318 8.27 2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

320	8.00	5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル- プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン
321	8.55	5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル- プロポキシ)-ピリミジン-2-イルアミン
322	8.01	5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ- ピリミジン-2-イルアミン
324	8.04	4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2- イル-ピリミジン-2-イルアミン
325	8.26	2-アミノ-4-(4-ブromo-ベンジルアミノ)-6- フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
330	8.10	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2- (ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]- ピリミジン-5-カルボニトリル
336	8.09	2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-1H- イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル- ピリミジン-5-カルボニトリル
337	8.18	2-アミノ-4-[(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5- イル-メチル)-アミノ]-6-フラン-2-イル- ピリミジン-5-カルボニトリル
345	8.38	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4- トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
346	8.62	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3- トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5- カルボニトリル
347	8.78	2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル- ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5- カルボニトリル
348	8.68	2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル- ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5- カルボニトリル
352	8.29	4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン- 2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2- イルアミン

- 353 8.42 5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-  
ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-  
ピリミジン-2-イルアミン
- 354 8.31 5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-  
ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-  
ピリミジン-2-イルアミン
- 355 8.52 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-  
イル-メトキシ)-ニコチノニトリル
- 356 9.04 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-  
ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-  
ニコチノニトリル
- 357 8.04 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-  
トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル
- 359 9.20 2-アミノ-4-(2-ブロモ-ベンジルアミノ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 360 9.23 2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 361 9.22 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-  
ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 362 8.58 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-  
ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 363 8.49 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 364 8.41 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-  
イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル
- 366 8.74 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-  
(イソキノリン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 367 8.64 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-  
[(イソキノリン-3-イル-メチル)-アミノ]-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

- 368 8.73 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(3-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 370 8.05 2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-  
エチルスルファニル)-6-チオフエン-2-イル-  
ピリミジン-5-カルボニトリル
- 371 8.09 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(ピリジン-2-  
イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル
- 373 8.29 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-  
ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 374 8.03 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-  
ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 375 8.40 2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
- 376 8.34 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(3-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル
- 377 8.11 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔(5-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ニコチノニトリル
- 381 8.46 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-  
ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 383 8.72 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-  
ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル
- 384 8.52 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-  
ピリジン-2-イル-エトキシ)-ニコチノニトリル
- 389 8.08 2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-  
チオフエン-2-イル-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル
- 400 8.44 2-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-  
トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-  
アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-  
カルボニトリル
- 401 9.16 2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-  
カルボニトリル

402	8.67	2-アミノ-4-〔(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
405	8.13	2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
422	8.87	2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
423	8.52	2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
437	8.09	2-アミノ-4-イソオキサゾール-5-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
464	8.12	2-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-6-(4-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
465	9.18	2-アミノ-4-(1-エトキシ-ビニル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
466	8.97	2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル
478	8.96	2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロ-フラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
483	8.77	2-アミノ-4-(5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
511	8.50	2-アミノ-4-ピリジン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
512	8.88	2-アミノ-4-(2-メトキシ-フェニル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル
513	9.23	2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル



516	8.90	2-アミノ-4-(1-エトキシ-ビニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
521	8.93	2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
524	8.24	2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
525	9.06	2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
526	8.37	2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
530	8.76	2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
531	8.25	2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
532	8.25	2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
533	8.85	2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
534	9.02	2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
535	8.40	2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル
538	8.71	2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

## 【0346】

更に、以下の表に示すように、式Iの化合物がA<sub>1</sub>及びA<sub>3</sub>受容体に対して高い選択性を持つことが示されている：

【0347】

【表2】

実施例 No.	hA <sub>1</sub> (pKi)	hA <sub>2</sub> (pKi)	hA <sub>3</sub> (pKi)
15	5.88	7.24	5.71
26	5.60	7.44	5.90
42	5.78	8.33	5.05
132	6.16	8.33	5.22
149	6.41	8.34	5.69
288	6.43	8.59	6.82
290	5.69	8.17	5.02
298	5.16	8.23	5.02
303	6.50	8.60	5.06
318	6.07	8.27	5.14
325	5.54	8.26	5.40
345	5.20	8.38	5.24
375	6.19	8.40	5.67
400	5.35	8.44	5.02

【0348】

式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容される塩は、たとえば医薬調製物の形で医薬品として使用できる。医薬調製物は、たとえば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤若しくは懸濁剤の形で経口投与できる。しかし、座剤の形で直腸に、注射溶液の形で非経口的に投与することもできる。

## 【0349】

薬学的調製物を製造するために、式Iの化合物は、薬学的に不活性な無機若しくは有機担体と共に処理することができる。乳糖、コーンスターチ若しくはその誘導体、タルク、ステアリン酸若しくはその塩などはたとえば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル用のそのような担体として使用できる。軟ゼラチンカプセル用の適切な担体はたとえば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。しかし活性物質の性質によって、軟ゼラチンカプセルの場合、通常は担体は不要である。液剤及びシロップ剤の製造に適した担体はたとえば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。座薬に適した担体はたとえば、天然若しくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体若しくは液体ポリオールなどである。

## 【0350】

医薬調製物は更に、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤若しくは抗酸化剤を含むことができる。医薬調製物は他の治療的に有用な物質もなお含むことができる。

## 【0351】

式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩及び治療的に不活性な担体を含む医薬も、式Iの1つ以上の化合物及び／又は薬学的に許容できる酸付加塩及び、望ましい場合には、1つ以上の他の治療的に有用な物質を、1つ以上の治療的に不活性な担体とともに製剤化することを含む、その製造方法と同様に、本発明の目的である。

## 【0352】

本発明に従って、式Iの化合物は、その薬学的に許容される塩と同様に、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠乏、うつ病、喘息、アレルギー反応、低酸素症、虚血、てんかん発作及び物質乱用などの、アデノシン受容体アンタゴニスト活性に基づく疾病の制御若しくは予防に有用である。更に、本発明の化合物は、鎮静薬、筋肉弛緩薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗痙攣薬ならびに心臓保護薬として、そして相当する医薬の製造に

使用できる。

### 【0353】

本発明による最も好ましい適応症は、たとえばある抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病の治療若しくは予防などの、中枢神経系の障害を含むものである。

### 【0354】

用量は幅広い範囲で可変であり、もちろん、特定の各場合において個々の要件に適合させる必要がある。経口投与の場合、成人の用量は、1日当たり約0.01mg～約1000mgの一般式Iの化合物若しくは相当量のその薬学的に許容できる塩である。1日の用量は1回の用量若しくは分割用量として投与でき、加えて指示されていることがわかった場合、上限を超えることも可能である。

### 【0355】

【表3】

#### 錠剤の処方（湿式造粒）

品目	成分	<u>mg/錠剤</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式Iの化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微結晶セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

#### 製造手順

1. 品目1、2、3及び4を混合し、精製水を用いて造粒する。
2. 顆粒を50℃で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通過させる。
4. 品目5を加え、3分間混合し、適切な押型機で圧縮する。

### 【0356】

【表4】

カプセル剤の処方

品目 成分	<u>mg/カプセル</u>			
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. 式Iの化合物	5	25	100	500
2. 加水乳糖	159	123	148	—
3. コーンスターチ	25	35	40	70
4. タルク	10	15	10	25
5. ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	200	200	300	600

製造手順

1. 品目1、2および3を適切なミキサーで30分間混合する。
2. 品目4および5を加え、3分間混合する。
3. 適切なカプセルに充填する。

## 【0357】

## 実施例

下記の実施例は、本発明を説明するが、本発明の範囲を制限しようとするものではない。

## 【0358】

## 実施例1

2-アミノ-4, 5-ジフェニルピリミジン

a) 3-(ジメチルアミノ) アクリロフェノン

DMF 40ml中のアセトフェノン5.0ml (42.8mmol) の攪拌した溶液に、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール11.4ml (85.6mmol) を加え、混合物を還流下、16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (4/1) で混練して、3-(ジメチルアミノ) アクリロフェノン6.4g (85%) を結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 175 ( $M^+$ , 45), 158 ( $[M-OH]^+$ , 100), 98 ( $[M-C_6H_5]^+$ , 63), 42 (72)。

## 【0359】

## b) 2-アミノ-4-フェニルピリミジン

メタノール50ml中の3-(ジメチルアミノ)アクリロフェノン3.0g (17.1mmol)及びグアニジン炭酸塩10.2g (56.5mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート(メタノール中5.4M)21.2ml (114mmol)を加え、混合物を還流下、3時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。水50mlを加えると沈殿物が現れ、それを濾過により回収し、水及びエーテルで順次洗浄して、2-アミノ-4-フェニルピリミジン2.4g (82%)を結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 171 ( $M^+$ , 100), 170 ( $[M-H]^+$ , 94)。

## 【0360】

## c) 5-ヨード-4-フェニルピリミジン-2-イルアミン

酢酸38ml中の2-アミノ-4-フェニルピリミジン500mg (2.9mmol)の攪拌した溶液に、N-ヨードスクシンイミド689mg (3.1mmol)を加え、攪拌を暗黒中、室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルと水に分配した。次に有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。エーテル/酢酸エチルで混練して、5-ヨード-4-フェニルピリミジン-2-イルアミン138mg (16%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 297 ( $M^+$ , 100), 170 ( $[M-I]^+$ , 38)。

## 【0361】

## d) 2-アミノ-4, 5-ジフェニルピリミジン

ジオキサン10ml中の5-ヨード-4-フェニルピリミジン-2-イルアミン260mg (0.88mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、フェニルボロン酸112mg (0.92mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)101mg (0.09mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液2.0ml (4.0mmol)を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル1gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いて酢酸エチル/ペンタンから再結晶させて、2-アミノ-4, 5-ジフェニルピリミジン110mg (51%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 247 ( $M^+$ , 90), 246 ( $[M-H]^+$ , 100)。

## 【0362】

## 実施例2

2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-ベンゾイル-3, 3-ビス(メチルチオ)アクリロニトリル

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981,9,329)の方法に従って、無水DMSO 200ml中のベンゾイルアセトニトリル15.0g (103mmol)の溶液を、DMSO 200ml中の水素化ナトリウム8.27g (206mmol、鉱油中60%分散物)の撹拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素6.23ml (103mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を2時間続け、その後、ヨウ化メチル12.9ml (206mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を更に16時間続けた。次に反応混合物を氷冷水7.5リットルに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-ベンゾイル-3, 3-ビス(メチルチオ)アクリロニトリル25.6g (99%)を淡黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 249 ( $M^+$ , 8), 248 ( $[M-H]^+$ , 17), 234 ( $[M-CH_3]^+$ , 25), 105 ( $[PhCO]^+$ , 100), 77( $[Ph]^+$ , 54)。

## 【0363】

b) 2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

Rudorf及びAugustin (J. Prakt. Chem. 1978,320,576)の方法に従って、DMF 200ml中の2-ベンゾイル-3, 3-ビス(メチルチオ)アクリロニトリル15.9g (63.9mmol)、グアニジン硝酸塩9.36g (76.7mmol)及びトリエチルアミン22.3ml (160mmol)の溶液を還流下、6時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却した。水300mlを加えると沈殿物が現れ、それを濾過により回収し、水で洗浄して、2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル12.7g (86%)を砂色の固体として得た。EI-MS m/e (%): 242 ( $M^+$ , 32), 241 ( $[M-H]^+$ , 100)。

## 【0364】

同様の方法により下記を得た。

## 【0365】

実施例3 2-アミノ-4-(*m*-メトキシフェニル)-6-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボニトリル DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて3-メトキシベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 272 ( $M^+$ , 96), 271 ( $[M-H]^+$ , 100), 257 ( $[M-CH_3]^+$ , 25)。

## 【0366】

## 実施例4

2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-*m*-トリル-ピリミジン-5-カルボニトリル DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて3-メチルベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 256 ( $M^+$ , 74), 255 ( $[M-H]^+$ , 100), 241 ( $[M-CH_3]^+$ , 98)。

## 【0367】

実施例5 2-アミノ-4-(*p*-クロロフェニル)-6-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて4-クロロベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 278 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 14), 277 ( $[M\{^{37}Cl\}-H]^+$ , 42), 276 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 46), 275 ( $[M\{^{35}Cl\}-H]^+$ , 100), 241 ( $[M-Cl]^+$ , 30)。

## 【0368】

## 実施例6

2-アミノ-4-(*p*-メトキシフェニル)-6-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて4-メトキシベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 272 ( $M^+$ , 96), 271 ( $[M-H]^+$ , 100), 257 ( $[M-CH_3]^+$ , 25)。

## 【0369】



## 実施例 7

2-アミノ-4-(o-クロロフェニル)-6-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて2-クロロベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS m/e (%): 278 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 12), 277 ( $[M\{^{37}Cl\}-H]^+$ , 20), 276 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 30), 275 ( $[M\{^{35}Cl\}-H]^+$ , 38), 241 ( $[M-Cl]^+$ , 100)。

【0370】

## 実施例 8

2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて2-テノイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS m/e (%): 248 ( $M^+$ , 42), 247 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0371】

## 実施例 9

2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて2-フロイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS m/e (%): 232 ( $M^+$ , 40), 231 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0372】

## 実施例 10

2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン

a) 2-ベンゾイル-3-ジメチルアミノアクリロニトリル

Tocheら(Org: Prep. Proc. Int'l. 1998, 39, 367)の方法に従って、ベンゾイルアセトニトリル 5.0 g (34.4 mmol) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 9.2 ml (69.0 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空下で濃縮して、2-ベンゾイル-3-ジ

メチルアミノアクリロニトリル 6.9 g (100%) を黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで次に工程に使用した。ES-MS  $m/e$  (%): 223 ( $M+Na^+$ , 40), 201 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0373】

#### b) 2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン

Earleyら (J. Het. Chem. 1983, 20, 1195) の方法に従って、メタノール 50 ml 中の 2-ベンゾイル-3-ジメチルアミノアクリロニトリル 6.9 g (34.4 mmol) 及びグアニジン炭酸塩 20.6 g (114 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート (メタノール中 5.4 M) 43 ml (232 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に再懸濁し、水相を、塩酸を加えて pH 8 に酸性化した。相を分離し、水相を更に酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル、エーテル、ジクロロメタンとエタノールの混合物で混練し、次に得られた結晶を更にエタノール/エーテルから再結晶させて、2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン 2.83 g (41%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 196 ( $M^+$ , 100), 195 ( $[M-H]^+$ , 40), 170 ( $[M-CN]^+$ , 36)。

### 【0374】

同様の方法により下記を得た。

### 【0375】

#### 実施例 11

#### 2-アミノ-5-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン

3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアセトニトリル及び N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 286 ( $M^+$ , 100), 271 ( $[M-CH_3]^+$ , 44), 243 (27), 228 (15), 213 (30), 157 (16)。

### 【0376】

#### 実施例 12

4-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン

a) (E)-3-(4-クロロフェニル)-1-フェニルプロペノン

Davey及びTivey (J. Chem. Soc. 1958, 1230) の方法に従って、エタノール 50 ml 中のアセトフェノン 19.5 ml (167 mmol) 及び 4-クロロベンズアルデヒド 23.4 g (167 mmol) の溶液に、5M水酸化ナトリウム溶液 6.2 ml (31 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。得られた結晶を濾過により回収し、エタノールから再結晶させて、(E)-3-(4-クロロフェニル)-1-フェニルプロペノン 20.5 g (51%) を黄色の結晶質固体として得た。融点 112.4~114.1℃

【0377】

b) 4-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン

Oluwadiya (J. Het. Chem. 1983, 20, 1111) の方法に従って、p-キシレン 20 ml 中の (E)-3-(4-クロロフェニル)-1-フェニルプロペノン 5.0 g (20.6 mmol) 及びグアニジン炭酸塩 3.7 g (20.6 mmol) の混合物を還流下、16 時間加熱した。次に反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機相を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノール 3%）に付して、固体 2.56 g を得て、それを次にイソプロピルエーテル/酢酸エチルから再結晶させて、4-(4-クロロフェニル)-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン 0.94 g (16%) を白色の固体として得た。ES-MS m/e (%): 282 ([M+H]<sup>+</sup>, 100)。

【0378】

### 実施例 13

N-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)-2-(2-ヨードフェニル)アセトアミド

ジクロロメタン 5 ml 中の 2-ヨードフェニル酢酸 338 mg (1.29 mmol) の攪拌した溶液に、塩化チオニル 0.19 ml (2.58 mmol) 及び 1 滴の N,N-ジメチルホルムアミドを滴下し、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、可能な限り水分から保護して、残渣をジクロロメタン 5 ml に再溶解した。2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-

ピリミジンカルボニトリル65mg (0.43mmol) 及びピリジン0.48ml (6.0mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン、次にジクロロメタン中メタノール5%) に付し、続いてエーテルで混練して、N-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)-2-(2-ヨードフェニル) アセトアミド32mg (24%) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 476 ( $M^+$ , 68)。

## 【0379】

同様の方法により下記を得た。

## 【0380】

## 実施例14

N-[5-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル]-2-(2-ヨードフェニル)-アセトアミド

ジクロロメタン中の2-ヨードフェニル酢酸、塩化チオニル及びN, N-から。次にジクロロメタン中の2-アミノ-5-シアノ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジンとピリジンで処理。ES-MS m/e (%): 553 ( $M+Na^+$ , 15), 531 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0381】

実施例2と同様にして下記を得た：

## 【0382】

## 実施例15

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアセトニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS m/e (%): 332 ( $M^+$ , 100), 317 ( $[M-C H_3]^+$ , 36)。

## 【0383】

## 実施例16

## 4-クロロ-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン

## a) 2-アミノ-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン

Jaeger (Liebigs. Ann. Chem. 1891, 262, 365) の方法に従って、エタノール 25 ml 中のエチルベンゾイルアセタート 12.4 ml (72 mmol) 及びグアニジン炭酸塩 7.79 g (43.2 mmol) の混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、得られた結晶を濾過により回収し、氷冷水及びエタノールで順次洗浄して、2-アミノ-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン 7.2 g (53 %) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 187 ( $M^+$ , 100)。

## 【0384】

## b) 4-クロロ-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン

オキシ塩化リン 4.5 ml (49.2 mmol) 中の 2-アミノ-6-フェニル-3H-ピリミジン-4-オン 3.69 g (19.7 mmol) の攪拌した懸濁液を還流下、2 時間加熱した。次に反応混合物を約 70 °C に冷却し、急速に攪拌した氷水 20 ml に注意深く注いだ。混合物を短時間室温に温め、次に 0 °C に再冷却した。25 % 水酸化アンモニウム溶液 100 ml を加え、得られた結晶を濾過により回収し、氷冷水、次に少量のエーテルで洗浄して、4-クロロ-6-フェニルピリミジン-2-イルアミン 3.49 g (86 %) を淡黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 207 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 35), 206 ( $[M\{^{37}Cl\}-H]^+$ , 30), 205 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 100), 204 ( $[M\{^{35}Cl\}-H]^+$ , 56), 170 ( $[M-Cl]^+$ , 35), 128 ( $[M-C_6H_5]^+$ , 85)。

## 【0385】

## 実施例 17

2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-フェニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

## a) 6-アミノ-4-フェニル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

Elghandour ら (Ind. J. Chem. 1997, B36, 79) の方法に従って、エタノール 50 ml 中のマロニトリル 0.66 g (10 mmol)、シアノチオアセトアミド 1.

0 g (10 mmol)、ベンズアルデヒド 1.0 ml (10 mmol) 及びピペリジン 0.1 ml (1.0 mmol) の攪拌した溶液を還流下、1.5 時間加熱した。次に反応混合物を氷水に注ぎ、1 M 塩酸で pH 3 に酸性化した。得られた結晶を濾過により回収した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、6-アミノ-4-フェニル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 0.24 g (10 %) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 252 ( $M^+$ , 100), 251 ( $[M-H]^+$ , 92)。

### 【0386】

b) 2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-フェニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

メタノール 25 ml 中の 6-アミノ-4-フェニル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 0.19 g (0.75 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液 (メタノール中 5.4 M) 0.14 ml (0.76 mmol) 及びヨウ化メチル 0.09 ml (1.5 mmol) を加え、攪拌を室温で 16 時間続けた。次に反応混合物を 0 °C に冷却し、得られた結晶を濾過により回収し、エーテル/エタノール (3/1) で洗浄して、2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-フェニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 0.1 g (50 %) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 266 ( $M^+$ , 40), 265 ( $[M-H]^+$ , 100)。

### 【0387】

実施例 10 と同様にして、下記を得た。

### 【0388】

実施例 18

2-アミノ-4-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

2-フロイルアセトニトリル及び N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 186 ( $M^+$ , 100)。

### 【0389】

実施例 19

(2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルスルファニル)  
酢酸メチルエステル

a) N-シアノベンゼンカルボキシミド酸エチルエステル

Huffmann及びSchaefer (J. Org. Chem. 1963, 28, 1816) の方法に従って、トリエチルオルトベンゾアート 50 ml (221 mmol)、シアナミド 9.3 g (221 mmol) 及び無水酢酸 42 ml (442 mmol) の攪拌した混合物を 130~150℃で1.5時間加熱し、生じた酢酸エチル及び無水酢酸を蒸留により反応フラスコから同時に除去した。次に反応混合物を、ロータリーエバポレーターを使用して真空下で濃縮した。Kugelrohr蒸留 (120℃、3 mbar) により、N-シアノベンゼンカルボキシミド酸エチルエステル 35.8 g (93%) を無色の油状物として得た。ES-MS m/e (%): 175 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

【0390】

b) 2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

Perezら (Synthesis 1983, 402) の方法に従って、N-シアノベンゼンカルボキシミド酸エチルエステル 14.4 g (82.4 mmol)、2-シアノチオアセトアミド 8.25 g (82.4 mmol) 及びナトリウムメチレート溶液 (メタノール中 5.4 M) 31 ml (165 mmol) の攪拌した混合物を 130℃で1.5時間加熱した。次に反応混合物を 0℃に冷却し、濃硫酸 12.4 ml を滴下した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (1/1 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 7.9 g (42%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 229 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

【0391】

c) (2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルスルファニル) 酢酸メチルエステル

Perezら (Synthesis 1983, 402) の方法に従って、メタノール 50 ml 中の 2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カル

ボニトリル 1.0 g (4.4 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液 (メタノール中 5.4 M) 1.0 ml (5.4 mmol) 及びクロロ酢酸メチル 0.39 ml (4.4 mmol) を加え、攪拌を還流下、3 時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (1/1 酢酸エチル/ヘキサン) に付し、続いて 8/1 酢酸エチル/メタノールで混練して、(2-アミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルスルファニル) 酢酸メチルエステル 0.41 g (32%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 300 ( $M^+$ , 38), 299 ( $[M-H]^+$ , 100), 241 (74), 240 (50)。

## 【0392】

同様の方法により下記を得た。

## 【0393】

## 実施例 20

(2-アミノ-5-シアノ-6-フェニル-ピリミジン-4-イルスルファニル)-酢酸ベンジルエステル

メタノール中の 2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルクロロアセタート及びナトリウムメチラートから。ES-MS  $m/e$  (%): 399 ( $M+Na^+$ , 40), 377 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0394】

## 実施例 21

2,5-ジアミノ-4-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-6-カルボン酸メチルエステル

Perez ら (Synthesis 1983, 402) の方法に従って、メタノール 25 ml 中の (2-アミノ-5-シアノ-6-フェニル-ピリミジン-4-イルスルファニル) 酢酸メチルエステル 0.27 g (0.9 mmol) の攪拌した溶液にナトリウムメチラート溶液 (メタノール中 5.4 M) 0.17 ml (0.9 mmol) を加え、攪拌を還流下、16 時間続けた。次に反応混合物を真空下で約 5 ml に濃縮し、得られた結晶を濾過により回収し、エーテル/メタノール (10/1) で洗浄して、2,5-ジアミノ-4-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-6-カルボン酸メ



チルエステル0. 2 g (74%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 301 ( $M+H^+$ , 100), 269 ( $[M+H-MeOH]^+$ , 45)。

# 【0395】

実施例10と同様にして、下記を得た。

# 【0396】

## 実施例22

2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシノ-6-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

3-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシノ-6-イル)-3-オキソプロピオニトリル及びN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 254 ( $M^+$ , 100)。

# 【0397】

実施例2と同様にして下記を得た：

# 【0398】

## 実施例23

2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシノ-6-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて3-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシノ-6-イル)-3-オキソプロピオニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 300 ( $M^+$ , 100), 299 ( $[M-H]^+$ , 92)。

# 【0399】

## 実施例24

2-アミノ-4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いて3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-3-オキソプロピオニトリルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 2

86 ( $M^+$ , 96), 285 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0400】

実施例10と同様にして下記を得た：

【0401】

実施例25

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

3-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-3-オキソ-プロピオニトリル及びN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。EI-MS m/e (%): 240 ( $M^+$ , 100), 239 ( $[M-H]^+$ , 62)。

【0402】

実施例26

2-アミノ-4-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

2-チエノイルアセトニトリル及びN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。EI-MS m/e (%): 202 ( $M^+$ , 100), 201 ( $[M-H]^+$ , 40), 161 (52)。

【0403】

実施例17と同様にして下記を得た：

【0404】

実施例27

2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

EtOH中の3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド、マロニトリル、シアノチオアセトアミド及びピペリジンから。次にメタノール中のヨウ化メチルとナトリウムメチラートで処理。EI-MS m/e (%): 356 ( $M^+$ , 100)。

【0405】

実施例19と同様にして下記を得た：

【0406】

## 実施例28

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化エチル及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 256 ( $M^+$ , 29), 255 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0407】

## 実施例29

2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化ベンジル及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 318 ( $M^+$ , 50), 317 ( $[M-H]^+$ , 100), 285 (20), 91 (84)。

【0408】

## 実施例30

2-アミノ-4-エトキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール10ml中の2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-フェニル-5-ピリミジンカルボニトリル0.2g (0.86mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムエチラート溶液(エタノール中2.7M)0.33ml (0.89mmol)を加え、混合物を還流下、2時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水とジクロロメタンに分配し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付して、2-アミノ-4-エトキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル60mg (29%)を白色の結晶質固体として得た。MS  $m/e$  (%): 240 ( $M^+$ , 100), 239 ( $[M-H]^+$ , 50), 170 (56)。

【0409】

実施例19と同様にして、下記を得た。

【0410】

## 実施例31

2-アミノ-4-(2-メトキシエチルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メトキシエチルブロミド及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 286 ( $M^+$ , 6), 228. ( $[M-MeOCH=CH_2]^+$ , 100)。

#### 【0411】

##### 実施例32

2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化ブチル及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 284 ( $M^+$ , 48), 283 ( $[M-H]^+$ , 100), 241 ( $([M-C_3H_7]^+)$ , 95), 228 ( $([M-C_2H_5CH=CH_2]^+)$ , 92)。

#### 【0412】

##### 実施例33

2-アミノ-4-シクロペンチルスルファニル-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化シクロペンチル及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 296 ( $M^+$ , 36), 295 ( $[M-H]^+$ , 100), 228 ( $[M-C_5H_8]^+$ , 100)。

#### 【0413】

##### 実施例34

2-アミノ-4-イソプロピルスルファニル-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化イソプロピル及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 270 ( $M^+$ , 30), 269 ( $[M-H]^+$ , 100)。

## 【0414】

## 実施例35

2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-6-オキソ-4-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

Perezら (Synthesis 1983, 402) の方法に従って、N-シアノベンゼンカルボキシミド酸エチルエステル 19.0 g (109 mmol)、2-シアノアセトアミド 9.2 g (109 mmol) 及びナトリウムメチラート溶液 (メタノール中 5.4 M) 40 ml (216 mmol) の攪拌した混合物を還流下、2時間加熱した。次に反応混合物を 0℃ に冷却し、濃硫酸 16.4 ml を滴下した。得られた結晶を濾過により回収し、水で洗浄して、2-アミノ-6-オキソ-4-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-6-カルボニトリル 22.3 g (96%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 212 ( $M^+$ , 100), 170 ( $[M-NCO]^+$ , 95)。

## 【0415】

b) 2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

Hull (J. Chem. Soc; 1957, 4845) の方法に従って、オキシ塩化リン 27.1 ml (297 mmol) 中の 2-アミノ-6-オキソ-4-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 25.2 g (119 mmol) の攪拌した懸濁液を還流下、2時間加熱した。次に反応混合物を約 70℃ に冷却し、急速に攪拌した氷水に、温度が約 10℃ を維持するように注意深く注いだ。得られた結晶を濾過により回収して、2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル 12.0 g (44%) を明るいベージュ色の結晶質固体として得た。この物質は続く工程に使用できるほど純粋であったが、クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/1) によって分析的に純粋な物質、2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル 5.9 g (22%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 232 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 26), 230 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 80), 190 ( $[M-Cl]^+$ , 100), 153 (38)。

## 【0416】

## 実施例36

## 2-アミノ-4-メトキシ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

メタノール5ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル200mg (0.87mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液(メタノール中5.4M)0.4ml (2.16mmol)を加え、混合物を還流下、16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、2-アミノ-4-メトキシ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル130mg (66%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 227 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0417】

実施例30と同様にして、下記を得た。

## 【0418】

## 実施例37

## 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メトキシピリミジン-5-カルボニトリル

メタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びナトリウムメチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 216 ( $M^+$ , 100), 215 ( $[M-H]^+$ , 36)。

## 【0419】

## 実施例38

## 2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びナトリウムエチラートから。分析 実測値 C 57.39%, H 4.38%, N 24.34%.  $C_{11}H_{10}N_4O_2$  計算値 C 57.43%, H 4.47%, N 24.42%。

## 【0420】

## 実施例39

## 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルアミノピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール15ml中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル200mg (0.87mmol) 及びメチルアミン5.0ml (129mmol) の圧力管中で攪拌した溶液を100℃で16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、得られた結晶をエーテル及びエーテル/エタノールで洗浄して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルアミノピリミジン-5-カルボニトリル130mg (75%) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 215 ( $M^+$ , 100), 214 ( $[M-H]^+$ , 76), 186 (40)。

#### 【0421】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0422】

#### 実施例40

2-アミノ-4-ジメチルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びジメチルアミンから。EI-MS m/e (%): 229 ( $M^+$ , 49), 228 ( $[M-H]^+$ , 100), 214 (38), 200 (48), 44 (44)。

#### 【0423】

#### 実施例41

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びピペリジンから。EI-MS m/e (%): 269 ( $M^+$ , 36), 268 ( $[M-H]^+$ , 100), 240 (38)。

#### 【0424】

#### 実施例42

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びベンジルアミンから。EI-MS m/e (%): 291 ( $M^+$ ,

100), 290 ( $[M-H]^+$ , 36), 106 (64), 91 (48)。

【0425】

実施例43

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びフェニルエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

【0426】

実施例44

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びフェニルプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 320 ( $M+H^+$ , 100)。

【0427】

実施例45

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びモルホリンから。EI-MS  $m/e$  (%): 271 ( $M^+$ , 50), 270 ( $[M-H]^+$ , 100), 240 (28), 214 (48), 213 (35), 186 (40)。

【0428】

実施例46

2-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びシクロヘキシルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 283 ( $M^+$ , 22), 282 ( $[M-H]^+$ , 20), 240 ( $[M-C_2H_5]^+$ , 16), 226 ( $[M-C_4H_9]^+$ , 36),



201 ( $[M-C_6H_{10}]^+$ , 100)。

【0429】

実施例47

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニルピリミジン-5-カルボニトリル

ジクロロメタン43ml中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル1.0g(4.3mmol)の冷却した(0℃)攪拌懸濁液に、m-クロロ過安息香酸(純度70%)4.25g(17.2mmol)を加え、攪拌を0℃で2時間、室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、得られた結晶をエタノール21mlで洗浄して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニルピリミジン-5-カルボニトリル0.76g(67%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 282 ( $M+NH_4^+$ , 100), 265 ( $M+H^+$ , 100)。

【0430】

b) 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-6-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジメトキシエタン9ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニルピリミジン-5-カルボニトリル300mg(1.14mmol)の攪拌した懸濁液にベンジルアルコール0.41ml(4.0mmol)及びDBU 0.25ml(1.7mmol)を加え、混合物を100℃で1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン2/1)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル185mg(56%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 292 ( $M^+$ , 40), 91 ( $C_7H_7^+$ , 100)。

【0431】

同様の方法により下記を得た。

【0432】

## 実施例 48

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、チオフェノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 295 ( $M+H^+$ , 100)。

【0433】

実施例 39と同様にして下記を得た：

【0434】

## 実施例 49

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-プロピルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及びプロピルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 243 ( $M^+$ , 44), 242 ( $[M-H]^+$ , 28), 228 ( $[M-CH_3]^+$ , 16), 214 ( $[M-C_2H_5]^+$ , 100), 201 ( $[M-C_3H_6]^+$ , 70)。

【0435】

## 実施例 50

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 315 ( $M+H^+$ , 100)。

【0436】

実施例 47と同様にして下記を得た：

【0437】

## 実施例 51

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェノキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 278 ( $M^+$ , 100), 277 ( $[M-H]^+$ , 22), 250 (68), 249 (89)。

## 【0438】

## 実施例52

2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルメルカプタン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M^+$ , 68), 307 ( $[M-H]^+$ , 48), 275 (24), 91 (100)。

## 【0439】

## 実施例53

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェネチルアルコール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 306 ( $M^+$ , 4), 202 ( $[M-C_6H_5CH=CH_2]^+$ , 48), 104 (21)。

## 【0440】

## 実施例54

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-フェニル-1-プロパノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+K^+$ , 20), 343 ( $M+Na^+$ , 21), 321 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0441】

## 実施例55

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリ

ミジン-5-カルボニトリル、シクロヘキサノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 285 ( $M+H^+$ , 75), 203 ( $[M-C_6H_{10}]^+$ , 100)。

#### 【0442】

##### 実施例56

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 338 ( $M+Na^+$ , 16), 316 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0443】

##### 実施例57

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メトキシエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 283 ( $M+Na^+$ , 15), 261 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0444】

##### 実施例58

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%) : 322 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0445】

##### 実施例59

2-アミノ-4-(ベンジル-メチル-アミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ベンジルメチルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%) :

): 305 ( $M^+$ , 44), 304 ( $[M-H]^+$ , 48), 291 (56), 290 (100), 214 (36), 120 (50), 106 (36), 91 (82), 65 (24)。

#### 【0446】

実施例602-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ブチルメルカプタン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 275 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0447】

##### 実施例61

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、イソプロピルアルコール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 244 ( $M^+$ , 40), 202 ( $[M-C_3H_6]^+$ , 100)。

#### 【0448】

##### 実施例62

2-アミノ-4-ブトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ブタノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 258 ( $M^+$ , 20), 202 ( $[M-C_4H_8]^+$ , 100)。

#### 【0449】

##### 実施例63

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-フェニル-ブトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-フェニル-1-ブタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 357 ( $M+Na^+$ , 20), 335 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0450】

## 実施例64

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-フェニルブチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-フェニルブチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 334 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0451】

実施例39と同様にして下記を得た：

## 【0452】

## 実施例65

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 302 ( $M+H^+$ , 100)。

【0453】実施例66 2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-ベンジルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0454】

実施例47と同様にして下記を得た：

## 【0455】

## 実施例67

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-メトキシエチルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 259 ( $M^+$ , 15), 214 ( $[M-MeOCH_2]^+$ , 100), 201 ( $[M-MeOCH=CH_2]^+$ , 78)。

## 【0456】

## 実施例68

2-アミノ-4-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-ジメチルアミノエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 273 ( $M+H^+$ , 100), 228 ( $[M-Me_2NH]^+$ , 80)。

## 【0457】

## 実施例69

2-アミノ-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ジメチルアミノエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 274 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0458】

## 実施例70

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ヒドロキシエチルピペリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 314 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0459】

## 実施例71

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニルプロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3-フェニルプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 330 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0460】

## 実施例7 2

2-アミノ-4-フェネチルアミノ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-フェニルエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 316 ( $M+H^+$ , 100)。

【0461】

## 実施例7 3

2-アミノ-4-フェニル-6-プロピルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 254 ( $M+H^+$ , 100)。

【0462】

## 実施例7 4

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-(2-アミノエチル)ピリジンから。EI-MS  $m/e$  (%): 306 ( $M^+$ , 80), 93 (100)。

【0463】

## 実施例7 5

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、エタンチオール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 246 ( $M^+$ , 49), 245 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0464】

## 実施例7 6



2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 294 ( $M+H^+$ , 100)。

【0465】

実施例77

2-アミノ-4-エチルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びエチルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 229 ( $M^+$ , 100), 228 ( $[M-H]^+$ , 76), 214 ( $[M-CH_3]^+$ , 84), 201 (50), 44 (61)。

【0466】

実施例78

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び1, 2-(アミノエチル)ピペリジンから。ES-MS  $m/e$  (%): 313 ( $M+H^+$ , 100)。

【0467】

実施例79

2-アミノ-4-ブチルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びブチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 258 ( $M+H^+$ , 100)。

【0468】

実施例80

2-アミノ-4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-6-フェニル

ーピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 325 ( $M+H^+$ , 100)。

【0469】

実施例81

2-アミノ-4-フェニル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びピペリジンから。EI-MS  $m/e$  (%): 279 ( $M^+$ , 32), 278 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0470】

実施例82

2-アミノ-4-モルホリン-4-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びモルホリンから。EI-MS  $m/e$  (%): 281 ( $M^+$ , 38), 280 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0471】

実施例19と同様にして下記を得た：

【0472】

実施例83

2-アミノ-4-フェネチルスルファニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、臭化フェネチル及びナトリウムエチラートから。ES-MS  $m/e$  (%): 333 ( $M+H^+$ , 100)。

【0473】

実施例47と同様にして下記を得た：

【0474】実施例842-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル N-メチルピペラジンから。ES-MS  $m/e$  (%): 2859 ( $M+H^+$ , 100), 228 (35)。

【0475】

実施例19と同様にして下記を得た：

【0476】

実施例85

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-フェニルプロピルブロミド及びナトリウムエチラートから。ES-MS  $m/e$  (%): 347 ( $M+H^+$ , 100)。

【0477】

実施例47と同様にして下記を得た：

【0478】

実施例86

2-アミノ-4-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M+H^+$ , 100)。

【0479】

実施例87

2-アミノ-4-フェノキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 288 ( $M^+$ , 100), 287 ( $[M-H]^+$ , 60)。

【0480】

## 実施例88

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 376 ( $M+H^+$ , 100)。

【0481】

## 実施例89

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 303 ( $M+H^+$ , 100)。

【0482】

## 実施例90

2-アミノ-4-フェノキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 379 ( $M+H^+$ , 100)。

【0483】

## 実施例91

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-フェノキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 333 ( $M+H^+$ , 100)。

【0484】

## 実施例92

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-フェネチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びフェネチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0485】

##### 実施例93

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-(3-フェニルプロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3-フェニルプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 374 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0486】

##### 実施例94

2-アミノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル

ジクロロメタン10ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニルピリミジン-5-カルボニトリル218mg (0.83mmol)の攪拌した懸濁液に、テトラエチルアンモニウムシアニド193mg (1.24mmol)を加え、攪拌を室温で2時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)に付して、2-アミノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル17mg (10%)を淡いピンク色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 211 ( $M^+$ , 100)。

#### 【0487】

実施例47と同様にして、下記を得た。

#### 【0488】

##### 実施例95

2-アミノ-4-フェニル-6-フェニルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-

5-カルボニトリル、チオフェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 304 ( $M^+$ , 76), 303 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0489】

実施例96

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-フェニルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、チオフェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 348 ( $M^+$ , 96), 347 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0490】

実施例94と同様にして下記を得た：

【0491】

実施例97

2-アミノ-6-フェニル-ピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル

ジクロロメタン中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びテトラエチルアンモニウムシアニドから。EI-MS  $m/e$  (%): 221 ( $M^+$ , 1090), 220 ( $[M-H]^+$ , 40)。

【0492】

実施例47と同様にして下記を得た：

【0493】

実施例98

2-アミノ-4-(2-メトキシ-エトキシ)-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メトキシエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 271 ( $M+H^+$ , 100)。

【0494】

実施例99

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カル

## ボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、シクロヘキサノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 294 ( $M^+$ , 12), 213 ( $[M-C_6H_9]^+$ , 100), 212 ( $[M-C_6H_{10}]^+$ , 48), 170 (60)。

## 【0495】

## 実施例100

2-アミノ-4-イソプロポキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、イソプロパノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 254 ( $M^+$ , 41), 212 ( $[M-C_3H_6]^+$ , 55), 184 (35), 170 (100)。

## 【0496】

## 実施例101

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 369 ( $M+H^+$ , 100), 282 ( $[M+H-C_4H_9NO]^+$ , 75)。

## 【0497】

## 実施例102

2-アミノ-4-(2-メトキシ-エトキシ)-6-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メトキシエタノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 360 ( $M^+$ , 100), 302 (36), 287 (28), 259 (32), 43 (42)。

## 【0498】

## 実施例103

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-(2-メトキシエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メトキシエタノール及びDBUから。EI-MS m/e (%): 314 ( $M^+$ , 54), 256 ( $[M-MeOCH=CH_2]^+$ , 100), 214 (59)。

#### 【0499】

##### 実施例104

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-フェニルエタノール及びDBUから。EI-MS m/e (%): 316 ( $M^+$ , 4), 212 ( $[M-PhCH=CH_2]^+$ , 100), 184 (28), 170 (20), 104 ( $[PhCH=CH_2]^+$ , 84), 77 (20)。

#### 【0500】

##### 実施例105

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS m/e (%): 303 ( $M^+$ , 52), 302 ( $[M-H]^+$ , 74), 286 (30), 108 (100), 92 (63), 65 (52)。

#### 【0501】

##### 実施例106

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及びDBUから。EI-MS m/e (%): 392 ( $M^+$ , 40), 91 ( $[PhCH_2]^+$ , 100)。



## 【0502】

## 実施例107

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-ベンジルオキシ  
ピーリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-  
メタンスルホニル-ピーリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及び  
DBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M^+$ , 32), 91 ( $[\text{PhCH}_2]^+$ , 100)。

## 【0503】

## 実施例108

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-エトキシ-  
ピーリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-  
メタンスルホニル-ピーリミジン-5-カルボニトリル、エタノール及びDBUか  
ら。EI-MS  $m/e$  (%): 284 ( $M^+$ , 100), 214 (32)。

## 【0504】

## 実施例109

2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシ-  
フェニル)-ピーリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメト  
キシフェニル)-ピーリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルメルカプタン及  
びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 409 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0505】

## 実施例110

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-ベンジルスル  
ファニル-ピーリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキソール-5-イル-6-  
メタンスルホニル-ピーリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルメルカプタン及  
びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 401 ( $M+K^+$ , 30), 385 ( $M+Na^+$ , 24), 363 ( $M+H^+$ ,  
100)。

## 【0506】

## 実施例111

2-アミノ-4-プロピルアミノ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びプロピルアミンから。

ES-MS  $m/e$  (%): 382 ( $M+K^+$ , 10), 366 ( $M+Na^+$ , 20), 344 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0507】

## 実施例112

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-プロピルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びプロピルアミンから。

ES-MS  $m/e$  (%): 298 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0508】

## 実施例113

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、エチルメルカプタン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M^+$ , 100), 315 (52)。

## 【0509】

## 実施例114

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-エチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、エチルメルカプタン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 300 ( $M^+$ , 74), 299 ( $[M-H]^+$ , 100)。

## 【0510】

## 実施例 1 1 5

2-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びシクロヘキシルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 384 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0 5 1 1】

## 実施例 1 1 6

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-シクロヘキシルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びシクロヘキシルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0 5 1 2】

## 実施例 1 1 7

2-アミノ-4-シクロヘキシルアミノ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びシクロヘキシルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 294 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0 5 1 3】

実施例 3 0と同様にして下記を得た：

## 【0 5 1 4】

## 実施例 1 1 8

2-アミノ-4-イソプロポキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

イソプロパノール中の2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びナトリウムイソプロポキシドから。ES-MS  $m/e$  (%): 367 ( $M+Na^+$ , 20), 345 ( $M+H^+$ , 78),

303 ( $[M+H-C_3H_6]^+$ , 100)。

【0515】

実施例119

3-クロロ安息香酸 4-[2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルアミノ)エチル]フェニルエステル

ジクロロメタン100ml中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)-5-ピリミジンカルボニトリル1.6g(6.9mmol)の冷却した(0℃)攪拌懸濁液に、m-クロロ過安息香酸(純度70%)3.6g(20.7mmol)を加え、攪拌を0℃で15分間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDMF 100mlに再懸濁した。この攪拌した懸濁液にチラミン0.47g(3.4mmol)及びDBU 1.4ml(10.3mmol)を加え、混合物を100℃で1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、続いてエーテルで混練して、3-クロロ安息香酸 4-[2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルアミノ)エチル]フェニルエステル160mg(5%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 484 ( $M\{^{37}Cl\}+Na^+$ , 10), 482 ( $M\{^{35}Cl\}+Na^+$ , 25), 462 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 35), 460 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

【0516】

実施例30と同様にして、下記を得た。

【0517】

実施例120

2-アミノ-4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

イソプロパノール中の2-アミノ-4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びナトリウムイソプロポキシドから。ES-MS m/e (%): 299 ( $M+H^+$ , 100)。

【0518】

実施例47と同様にして下記を得た：

【0519】

## 実施例 1 2 1

2-アミノ-4-エトキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルホニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 331 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0520】

## 実施例 1 2 2

2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-シクロヘキシルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-6-メタンスルホニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、シクロヘキサノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 339 ( $M+H^+$ , 45), 257 (100)。

## 【0521】

実施例30と同様にして下記を得た：

## 【0522】

## 実施例 1 2 3

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

シクロヘキサノール中の2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びナトリウムシクロヘキソキシドから。ES-MS  $m/e$  (%): 407 ( $M+Na^+$ , 15), 385 ( $M+H^+$ , 50), 303 ( $[M+H-C_6H_{10}]^+$ , 100)。

## 【0523】

実施例47と同様にして下記を得た：

## 【0524】

## 実施例 1 2 4

2-アミノ-4-{2-[4-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル]エチルアミノ}-6-フラン-

## 2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニルーピリミジン-5-カルボニトリル、チラミン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 506 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0525】

実施例19と同様にして下記を得た：

## 【0526】

## 実施例125

2-アミノ-4-(2-メチルスルファニルーエチルスルファニル)-6-フェニルーピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール中の2-アミノ-4-フェニルー6-チオキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-クロロエチルメチルスルフィド及びナトリウムエチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 302 ( $M^+$ , 2), 228 ( $[M-MeSCH=CH_2]^+$ , 100)。

## 【0527】

## 実施例126

5-ブロモ-4-フェニルピリミジン-2-イルアミン

Ziegler及びClementon (米国特許第2,609,372号)の方法に従って、水30ml中の2-アミノ-4-フェニルピリミジン5.0g (29.2mmol)及び $CaCO_3$  1.46g (14.6mmol)の50℃で攪拌した懸濁液に、臭素1.65ml (32.2mmol)を滴下し、攪拌を30分間続けた。次に反応混合物を、水酸化アンモニウム溶液を加えて塩基性にし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。エタノールから再結晶させて、5-ブロモ-4-フェニルーピリミジン-2-イルアミン3.27g (45%)を緑色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 251 ( $M\{^{81}Br\}^+$ , 64), 249 ( $M\{^{79}Br\}^+$ , 64), 170 ( $[M-Br]^+$ , 100)。

## 【0528】

## 実施例127

2-アミノ-4-フェニルー6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン20ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル515mg (2.23mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ビニルトリブチルスタンナン0.65ml (2.23mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)258mg (0.22mmol) 及び2M炭酸ナトリウム水溶液4.5ml (9.0mmol) を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-フェニル-6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル40mg (8%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 222 ( $M^+$ , 85), 221 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0529】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0530】

##### 実施例128

##### 2-アミノ-4, 6-ジフェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン/水中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、フェニルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 及び炭酸ナトリウムから。EI-MS  $m/e$  (%): 272 ( $M^+$ , 58), 271 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0531】

##### 実施例129

##### 2-アミノ-4-エチル-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール10ml中の2-アミノ-4-フェニル-6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル100mg (0.45mmol) の溶液をへら先の10%パラジウム-炭素と共に水素1atm下、室温で16時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで混練して、2-アミノ-4-エチル-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル35mg (35%) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 224 ( $M^+$ , 44), 223 ( $[M-H]^+$ , 100)。

0)。

【0532】

実施例127と同様にして、下記を得た。

【0533】

実施例130

(E)-2-アミノ-4-フェニル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン/水中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(E)-スチリルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸ナトリウムから。EI-MS  $m/e$  (%): 298 ( $M^+$ , 84), 297 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0534】

実施例131

2-アミノ-4-フェニル-6-フェニルエチニルピリミジン-5-カルボニトリル

Thorand及びKrause (J. Orgl Chem. 1998, 63, 8551)の方法に従って、無水脱ガスTHF 8.5ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル500mg (2.17mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド300mg (0.43mmol)、トリフェニルホスフィン14mg (0.05mmol)、フェニルアセチレン0.36ml (3.28mmol)及びトリエチルアミン0.45ml (3.23mmol)を加えた。攪拌を30分間続け、次に、ヨウ化銅(I)4.0mg (0.02mmol)を加え、反応混合物を室温で更に16時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/2酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2-アミノ-4-フェニル-6-フェニルエチニルピリミジン-5-カルボニトリル350mg (55%)を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 296 ( $M^+$ , 100), 270 (80)。

【0535】

実施例47と同様にして、下記を得た。



## 【0536】

## 実施例132

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-  
 )-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリ  
 ミジン-5-カルボニトリル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS m/  
 e (%) : 321 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0537】

## 実施例133

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-フェニル-ピペラジン-1-イ  
 ル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリ  
 ミジン-5-カルボニトリル及び1-フェニルピペラジンから。ES-MS m/e (%)  
 : 347 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0538】

## 実施例134

2-アミノ-4-(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-6-フラン-2  
 -イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルホニル-ピリ  
 ミジン-5-カルボニトリル及びフェニル-ピペラジン-1-イルメタノンから  
 。ES-MS m/e (%) : 397 ( $M+Na^+$ , 25), 375 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0539】

## 実施例135

2-アミノ-4-クロロ-6-フラン-2-イル-6-ピリミジン-5-カルボ  
 ニトリル

a) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミ  
 ジン-5-カルボニトリル

ジオキサン50ml中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)  
 ピリミジン-5-カルボニトリル4.2g (18.1mmol)の攪拌した溶液に、

2 M水酸化ナトリウム溶液 50 ml (100 mmol) を加え、混合物を還流下、16 時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル 300 ml に再懸濁し、混合物を 30 分間攪拌した。得られた結晶を濾過により回収し、真空下で乾燥させた。次に水 150 ml に溶解し、混合物を 1 M塩酸で中和した。得られた結晶を濾過により回収し、水で洗浄して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 3.3 g (96%) をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 201 ( $[M-H]^-$ , 100)。

#### 【0540】

b) 2-アミノ-4-クロロ-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

Hull (J. Chem. Soc; 1957, 4845) の方法に従って、オキシ塩化リン 3.7 ml (40.3 mmol) 中の 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 3.26 g (16.1 mmol) の攪拌した懸濁液を還流下、90 分間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、急速に攪拌した氷水 100 ml に、温度が約 10°C を維持するように注意深く注いだ。相を分離し、水相をジクロロメタンで更に抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、2-アミノ-4-クロロ-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル 0.16 g (4%) を橙色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 222 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 34), 220 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 100), 143 (30)。

#### 【0541】

実施例 136 及び 137

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル及び 2-アミノ-4-エチル-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

a) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン10ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル0.5g (2.47mmol)の攪拌した懸濁液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン1.11ml (4.95mmol)を加え、混合物を30分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.41ml (2.47mmol)を攪拌しながら0℃で滴下し、攪拌を室温で16時間続けた。キーゼルゲル3gを反応混合物に加え、次にそれを真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、続いてエーテル／ヘキサンで混練して、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル0.25g (30%)を明褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 334 ( $M^+$ , 100), 173 (62), 69 (50)。

#### 【0542】

b) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル及び2-アミノ-4-エチル-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン15ml中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル250mg (0.75mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ビニルトリブチルスタンナン0.22ml (0.75mmol)、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)86mg (0.07mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液1.5ml (3.0mmol)を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（1/1酢酸エチル／ヘキサン）に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ビニルピリミジン-5-カルボニトリル6mg (4%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 213 ( $M+H^+$ , 100)。また、（副生成物として）2-アミノ-4-エチル-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル3mg (2%)を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 215 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0543】

## 実施例138

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

a) 1-フラン-2-イル-3, 3-ビスメチルスルファニルプロペノン

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329)の方法に従って、無水DMSO 80ml中の2-アセチルフラン15.0g (136mmol)の溶液を、DMSO 80ml中の水素化ナトリウム10.9g (272mmol、鉍油中60%分散物)の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に外側水浴で冷却しながら、二硫化炭素8.2ml (136mmol)を滴下し、攪拌を45分間続け、その後、外側水浴で冷却しながら、ヨウ化メチル17.0ml (272mmol)を滴下し、攪拌を更に16時間続けた。次に反応混合物を氷冷水3リットルに注ぎ、10分間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、1-フラン-2-イル-3, 3-ビスメチルスルファニルプロペノン29.2g (99%)を褐色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 215 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

## 【0544】

b) 4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

無水DMF 100ml中の水素化ナトリウム1.87g (46.7mmol、鉍油中60%分散物)の室温で攪拌した懸濁液に、グアニジン炭酸塩10.1g (56.0mmol)を少量ずつ加え、混合物を30分間攪拌した。次にDMF 50ml中の1-フラン-2-イル-3, 3-ビスメチルスルファニルプロペノン10.0g (46.7mmol)の溶液を滴下し、混合物を100℃で16時間加熱した。次に反応混合物を氷冷水1リットルに注ぎ、30分間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン7.4g (77%)を砂色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 207 (M<sup>+</sup>, 100), 206 ([M-H]<sup>+</sup>, 35)。

## 【0545】

c) 5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

酢酸15ml中の4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン197mg (0.95mmol)の攪拌した溶液に、N-ブロモスクシンイミド178mg (1.00mmol)を加え、攪拌を室温で48時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／2）に付し、続いてエーテル／ヘキサンで混練して、5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン93mg (34%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 287 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 44), 285 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 42), 206 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 100)。

#### 【0546】

実施例1と同様にして、下記を得た。

#### 【0547】

実施例139

4-フラン-2-イル-5-ヨードピリミジン-2-イルアミン

DMF中の2-アセチルフラン及びN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩及びナトリウムメチラートで処理。次に酢酸中のN-ヨードスクシンイミドで処理。EI-MS m/e (%): 287 ( $M^+$ , 100)。

#### 【0548】

実施例138と同様にして、下記を得た。

#### 【0549】

実施例140

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン

酢酸中の4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン及びN-ヨードスクシンイミドから。EI-MS m/e (%): 333 ( $M^+$ , 66), 206 ( $[M-\text{I}]^+$ , 100), 118 (44)。

## 【0550】

## 実施例141

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

a) 2, 6-ジアミノ-4-フラン-2-イル-4H-チオピラン-3, 5-ジカルボニトリル

Elghandourら (Ind. J. Chem. 1997, B36, 79) の方法に従って、エタノール 100mlとDMF 5ml中のマロニトリル3.98g (60.3mmol)、シアノチオアセトアミド6.04g (60.3mmol) 及びフルフラル5.0ml (60.3mmol) の0℃で攪拌した溶液に、トリエチルアミン0.4ml (3.0mmol) を滴下し、攪拌を0℃で2時間続けた。得られた結晶を濾過により回収し、氷冷エーテルで洗浄して、2, 6-ジアミノ-4-フラン-2-イル-4H-チオピラン-3, 5-ジカルボニトリル10.4g (71%) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 244 ( $M^+$ , 100), 211 ( $[M-SH]^+$ , 64), 60 (50)。

## 【0551】

b) 6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

エタノール20ml中の2, 6-ジアミノ-4-フラン-2-イル-4H-チオピラン-3, 5-ジカルボニトリル310mg (1.27mmol) の攪拌した溶液に、25%水酸化アンモニウム溶液7.5mlを加え、混合物を還流下、2時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮して、残渣をエーテルで混練して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル170mg (55%) を暗赤色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 242 ( $M^+$ , 100)。

## 【0552】

c) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

メタノール25ml中の6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル210mg (0.87mmol)

の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液（メタノール中5.4M）0.16ml（0.87mmol）及びヨウ化メチル0.11ml（1.73mmol）を加え、攪拌を室温で90分間続けた。次に反応混合物を氷水100mlに注ぎ、得られた結晶を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル135mg（61%）を明褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 256 ( $M^+$ , 49), 255 ( $[M-H]^+$ , 100)。

### 【0553】

#### 実施例142

2-アミノ-4-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル  
a) 3-ジメチルアミノ-2-(フラン-2-カルボニル)アクリル酸エチルエステル

Menozziら (J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 1669) の方法に従って、エチル  $\beta$ -オキソ-2-フランプロピオナート5.3g（29.1mmol）とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール7.7ml（57.8mmol）の混合物を室温で6.5時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）に付して、3-ジメチルアミノ-2-(フラン-2-カルボニル)アクリル酸エチルエステル3.6g（52%）を黄色の油状物として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 237 ( $M^+$ , 36), 163 ( $[M-EtOH-CO]^+$ , 100), 95 (86)。

### 【0554】

b) 2-アミノ-4-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

Sansebastianoら (Il Farmaco 1993, 48, 335) の方法に従って、DMF 20ml中の3-ジメチルアミノ-2-(フラン-2-カルボニル)アクリル酸エチルエステル2.44g（10.3mmol）及びグアニジン硝酸塩2.26g（18.5mmol）の攪拌した溶液に、酢酸ナトリウム1.15g（18.5mmol）を加え、混合物を90℃で36時間攪拌した。次に反応混合物をエーテルと水に分配し

た。相を分離し、水相を更に酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル／酢酸エチル／ヘキサンから再結晶させて、2-アミノ-4-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル669mg (28%) を白色の結晶質固体として得た。母液をクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン2／1) に付して、更に生成物150mg (6%) を得た。ES-MS  $m/e$  (%): 234 ( $M+H^+$ , 100), 206 ( $[M-C_2H_4]^+$ , 35), 188 ( $[M+H-EtOH]^+$ , 42)。

#### 【0555】

##### 実施例143

4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-フェニルエチニルピリミジン-2-イルアミン

Thorand及びKrause (J. Org. Chem. 1998, 63, 8551) の方法に従って、無水脱ガスTHF 10ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン500mg (1.50mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド211mg (0.30mmol)、トリフェニルホスフィン10mg (0.04mmol)、フェニルアセチレン0.25ml (2.28mmol) 及びトリエチルアミン0.31ml (2.22mmol) を加えた。攪拌を30分間続け、次に、ヨウ化銅(I) 3.0mg (0.02mmol) を加え、反応混合物を室温で更に72時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (1／4～1／1 酢酸エチル／ヘキサン) に付して、4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-フェニルエチニルピリミジン-2-イルアミン161mg (35%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M^+$ , 100), 306 ( $[M-H]^+$ , 52), 230 (38)。

#### 【0556】

実施例47と同様にして、下記を得た。

#### 【0557】

##### 実施例144

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシフェニル)-



エチルアミノ]ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ーフランー2ーイルー6ーメタンスルホニルーピリミジンー5ーカルボニトリル及び2ー(4ーメトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

【0558】

実施例1と同様にして下記を得た：

【0559】

実施例145

5ープロモー4ーフランー2ーイルーピリミジンー2ーイルアミン

DMF中の2ーアセチルフラン及びN, Nージメチルホルムアミドジメチルアセタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩とナトリウムメチラートで処理。次に酢酸中のNーブロモスクシンイミドで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 241 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 98), 239 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 100)。

【0560】

実施例136と同様にして下記を得た：

【0561】

実施例146

2ーアミノー4ーフランー2ーイルー6ーイソプロペニルーピリミジンー5ーカルボニトリル

ジオキサン／水中のトリフルオロメタンスルホン酸2ーアミノー5ーシアノー6ーフランー2ーイルーピリミジンー4ーイルエステル、イソプロペニルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸ナトリウムから。EI-MS  $m/e$  (%): 226 ( $M^+$ , 74), 225 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0562】

実施例129と同様にして下記を得た：

【0563】

実施例147

2ーアミノー4ーフランー2ーイルー6ーイソプロピルーピリミジンー5ーカルボニトリル

THF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロペニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、水素及びパラジウム-炭素から。ES-MS  $m/e$  (%): 229 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0564】

実施例136と同様にして下記を得た：

## 【0565】

## 実施例148

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン/水中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル、フェニルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸ナトリウムから。ES-MS  $m/e$  (%): 263 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0566】

## 実施例149

(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン/水中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル、(E)-スチリルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸ナトリウムから。ES-MS  $m/e$  (%): 289 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0567】

実施例129と同様にして下記を得た：

## 【0568】

## 実施例150

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチル-ピリミジン-5-カルボニトリル

THF中の(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル、水素及びパラジウム-炭素から。ES-MS  $m/e$  (%)

: 291 ( $M+H^+$ , 100)。

【0569】

実施例131と同様にして下記を得た：

【0570】

実施例151

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニルエチニルピリミジン-5-カルボニトリル

THF中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル、フェニルアセチレン、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド、トリフェニルホスフィン、トリエチルアミン及びヨウ化銅(I) から。EI-MS  $m/e$  (%): 286 ( $M^+$ , 100)。

【0571】

実施例152

(E)-3-(2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-イル) アクリル酸メチルエステル

ジオキサン5ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン457mg (1.37mmol)、アクリル酸メチル0.25ml (2.77mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド96mg (0.14mmol) 及び炭酸セシウム0.67g (2.06mmol) のアルゴン下、密閉管中で攪拌した懸濁液を100℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチル50mlで希釈し、濾過し、濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/2~1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテル/ペンタンで混練して、(E)-3-(2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-イル) アクリル酸メチルエステル194mg (49%)をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 292 ( $M+H^+$ , 100)。

【0572】

同様の方法により下記を得た。

【0573】

## 実施例 1 5 3

(E) - 3 - (2 - アミノ - 4 - フラン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - イル) -  
アクリル酸メチルエステル

ジオキサン中の 4 - フラン - 2 - イル - 5 - ヨード - ピリミジン - 2 - イルア  
ミン、アクリル酸メチル、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ク  
ロリド及び炭酸セシウムから。EI-MS m/e (%): 245 ( $M^+$ , 54), 228 ( $[M-NH_3]^+$ ,  
100), 186 ( $[M-CO_2Me]^+$ , 56), 158 (52)。

【0 5 7 4】

## 実施例 1 5 4

(E) - 3 - (2 - アミノ - 4 - フラン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - イル) -  
アクリロニトリル

ジオキサン中の 4 - フラン - 2 - イル - 5 - ヨード - ピリミジン - 2 - イルア  
ミン、アクリロニトリル、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ク  
ロリド及び炭酸セシウムから。EI-MS m/e (%): 212 ( $M^+$ , 52), 195 ( $[M-NH_3]^+$ ,  
100), 184 (32), 158 (52)。

【0 5 7 5】

## 実施例 1 5 5

(E) - 3 - (2 - アミノ - 4 - フラン - 2 - イル - 6 - メチルスルファニル -  
ピリミジン - 5 - イル - アクリロニトリル

ジオキサン中の 4 - フラン - 2 - イル - 5 - ヨード - 6 - メチルスルファニル  
- ピリミジン - 2 - イルアミン、アクリロニトリル、ビス (トリフェニルホスフ  
イン) パラジウム (II) クロリド及び炭酸セシウムから。EI-MS m/e (%): 258  
( $M^+$ , 76), 241 ( $[M-NH_3]^+$ , 100), 150 (56), 114 (32)。

【0 5 7 6】

実施例 1 と同様にして下記を得た：

【0 5 7 7】

## 実施例 1 5 6

5 - クロロ - 4 - フラン - 2 - イルピリミジン - 2 - イルアミン

DMF 中の 2 - アセチルフラン及び N, N - ジメチルホルムアミドジメチルア

セタールから。次にメタノール中のグアニジン炭酸塩及びナトリウムメチラートで処理。次に酢酸中のN-クロロスクシンイミドで処理。EI-MS m/e (%): 197 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}^+$ , 32), 195 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}^+$ , 100)。

## 【0578】

## 実施例157

5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

ジオキサン20ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン500mg (1.50mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、3, 5-ジクロロフェニルボロン酸 (THF/水中50%溶液) 0.5ml (1.50mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 173mg (0.15mmol) 及び2M炭酸ナトリウム水溶液3.0ml (6.0mmol) を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル1gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1/1酢酸エチル/ヘキサン) に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン328mg (62%) をベージュ色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 354 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 60), 352 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0579】

実施例2と同様にして、下記を得た。

## 【0580】

## 実施例158

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

DMSO中、水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルを用いてベターオキソ-2-フランプロピオン酸エチルから。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS m/e (%): 279 ( $M^+$ , 100), 234 ( $[M-EtO]^+$ , 88), 233 ( $[M-EtOH]^+$ , 48), 206 (62)。

## 【0581】

実施例138と同様にして下記を得た：

## 【0582】

## 実施例159

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン

酢酸中の4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS m/e (%)：244 ( $M\{^{37}\text{Cl}\} + \text{H}^+$ , 40), 242 ( $M\{^{35}\text{Cl}\} + \text{H}^+$ , 100)。

## 【0583】

## 実施例160

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸ベンジルエステル

ベンジルアルコール10ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン534mg (1.60mmol)の室温で攪拌した溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)146mg (0.16mmol)、トリフェニルアルシン122mg (0.40mmol)及びトリエチルアミン1.12ml (8.00mmol)を加えた。反応混合物を、110℃で16時間加熱しながら、一酸化炭素を通して泡立てた。次に反応混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/2酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸ベンジルエステル83mg (15%)を黄色のガム状物として得た。ES-MS m/e (%)：341 ( $M^+$ , 30), 250 ( $[M-\text{PhCH}_2]^+$ , 100), 207 (38), 91(98)。

## 【0584】

## 実施例161

4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ニトロピリミジン-2-イルアミン

a) 2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

O' Brien及びCheng (J. Med. Chem. 1966, 9, 573) の方法に従って、98% 硫酸46ml中の2-アミノ-6-クロロ-4-ピリミジノール-水和物10.0g (61.1mmol) の攪拌した溶液に、65%硝酸9mlを反応温度が約40℃に維持されるような速度で滴下した。添加が完了した後、攪拌を室温で1時間続けた。次に反応混合物を氷水150mlに注ぎ、得られた結晶を濾過により回収し、水、エタノール及びエーテルで順次洗浄して、2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン12.6g (99%) を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 191 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0585】

b) 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン

ジオキサン300ml中の2-アミノ-6-クロロ-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン15.7g (75.3mmol) の室温で攪拌した溶液に、2-フリルボロン酸8.40g (75.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)8.70g (7.53mmol) 及び2M炭酸ナトリウム水溶液150ml (300mmol) を加えた。反応混合物を還流下、7時間加熱し、次に真空下で濃縮した。残渣をアセトンに再懸濁し、不溶性物質を濾過により回収した。次にこの固体物質を水1.2リットルに溶解し、25%塩酸でpH4~5に酸性化した。得られた結晶を濾過により回収し、水で洗浄した。真空下で乾燥させた後、ジクロロメタンで更に洗浄して、2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン7.33g (44%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 221 ([M-H]<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0586】

c) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン5ml中の2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-3H-ピリミジン-4-オン0.5g (2.25mmol) の攪拌した懸濁液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン1.01ml (4.50mmol) を加え、混合物を30分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.37ml (

2. 25mmol) を攪拌しながら0℃で滴下し、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物を水とジクロロメタンに分配し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル／ヘキサンから再結晶させて、得られた結晶(2, 6-ジ-tert-ブチルピリジニウムトリフラート)を濾過により除去した。母液を真空下で濃縮して、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル0.67g (84%) を褐色の油状物として得た。ES-MS m/e (%): 353 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0587】

d) 4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ニトロピリミジン-2-イルアミン

無水ジオキサン20ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル335mg (0.95mmol) 及びナトリウムメタンチオラート663mg (9.46mmol) のアルゴン下で攪拌した溶液を還流下、1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、続いてエーテル／ヘキサンから再結晶させて、4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ニトロピリミジン-2-イルアミン110mg (46%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 252 ( $M^+$ , 22), 235 (26), 223 (66), 207 (100), 178 (86), 161 (44), 134 (62), 94 (90)。

#### 【0588】

##### 実施例162

N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン20ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル335mg (0.95mmol) の攪拌した溶液に、ベンジルアミン1.03ml (9.46mmol) を加え、混合物を還流下、1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、続いてエーテル／ヘキサンから再結晶させて、N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-2, 4-ジ



アミン230mg (78%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 312 ( $M+H^+$ , 100)。

# 【0589】

## 実施例163

N4-ベンジル-5-ブロモ-6-フラン-2-イルピリミジン-2, 4-ジアミン

a) 5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン

ジクロロメタン30ml中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン350mg (1.22mmol) の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル) オキサジリジン1.28g (4.89mmol) を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をヘキサン/ジクロロメタンから再結晶させて、5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン225mg (61%) をベージュ色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 303 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 24), 301 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 24), 257 (48), 255 (50), 198 (81), 196 (84), 117 (100)。

# 【0590】

b) N4-ベンジル-5-ブロモ-6-フラン-2-イルピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン5ml中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン200mg (0.66mmol) の攪拌した懸濁液に、ベンジルアミン0.16ml (1.46mmol) を加え、混合物を100℃で2時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、N4-ベンジル-5-ブロモ-6-フラン-2-イルピリミジン-2, 4-ジアミン162mg (71%) を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 50), 344 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 51), 265 (46), 106 (100), 91 (61)。

# 【0591】

同様の方法により下記を得た。

【0592】

実施例164

N4-ベンジル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イルアミン及びベンジルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 302 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}^+$ , 20), 300 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}^+$ , 80), 106 (100), 91 (44)。

【0593】

実施例165

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イルアミン、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 305 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 45), 303 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

【0594】

実施例166

4-[2-(2-アミノ-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-フェノール

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イルアミン及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 333 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 40), 331 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

【0595】

実施例167

4-[2-(2-アミノ-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-フェノール

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イルアミン及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 377 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 375 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

## 【0596】

## 実施例168

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。349 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 98), 347 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

## 【0597】

## 実施例169

5-ブロモ-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ジメチルアミノエタノール及びDBUから。329 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 327 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

## 【0598】

## 実施例170

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(2-フェニルアミノ-エチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS m/e (%): 376 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 374 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

## 【0599】

## 実施例171

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-[2-(4-メトキシフェニル-エチル)]-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS m/e (%): 391 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 389 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 99)。

## 【0600】

## 実施例 172

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(2-メトキシエチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-メトキシエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 315 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 313 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 80)。

## 【0601】

## 実施例 173

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 370 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 368 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 97)。

## 【0602】

## 実施例 174

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(2-フェニルアミノ-エチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 40), 330 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0603】

実施例 162と同様にして下記を得た：

## 【0604】

## 実施例 175

4-[2-(2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-フェノール

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 400 ( $[M+OAc]^-$ , 20), 340 ( $[M-H]^-$ , 100)。

## 【0605】

## 実施例176

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(2-フェニルアミノ-エチル)-  
ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-  
5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びN-フェニルエチレンジアミ  
ンから。ES-MS m/e (%): 363 ( $M+Na^+$ , 20), 341 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0606】

## 実施例177

5-フルオロ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-  
イルアミン

a) (RS)-2-フルオロ-3-フラン-2-イル-3-オキソプロピオン  
酸エチルエステル

Banksら (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 343) の方法に従って、アセ  
トニトリル500ml中のエチル  $\beta$ -オキソ-2-フランプロピオナート10.  
0 g (54.9 mmol) の室温で攪拌した溶液に1-クロロメチル-4-フルオロ  
-1, 4-ジアゾニアビスクロ [2, 2, 2] オクタンビス (テトラフルオロボ  
ラート) 19.4 g (54.9 mmol) を加え、攪拌を室温で90時間続けた。反  
応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルに再懸濁し、水及びブラインで順次  
洗浄した。次に有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、(R  
S)-2-フルオロ-3-フラン-2-イル-3-オキソプロピオン酸エチル  
エステル8.72 g (79%) を黄色の油状物として得て、それを更に精製しな  
いで次の工程に使用した。EI-MS m/e (%): 200 ( $M^+$ , 8), 155 ( $[M-OEt]^+$ , 4), 9  
5 (100)。

## 【0607】

b) 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-3H-ピリミジン-4-  
オン

Skulnick及びWierenga (WO 86/04583) の方法に従って、エタノール30ml中  
の(RS)-2-フルオロ-3-フラン-2-イル-3-オキソプロピオン酸エ

チルエステル 8.72 g (43.6 mmol) 及びグアニジン炭酸塩 8.89 g (49.3 mmol) の混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。次に反応混合物を 0℃ に冷却し、水 100 ml で希釈した。1 M 塩酸を混合物が約 pH 3 になるまで滴下し、そこで得られた結晶を濾過により回収し、水及びエーテルで順次洗浄して、2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン 6.11 g (72%) を褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 95 ( $M^+$ , 100), 154 ( $[M-MeCN]^+$ , 24)。

### 【0608】

c) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン 5 ml 中の 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン 0.5 g (2.58 mmol) の攪拌した懸濁液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン 1.16 ml (5.17 mmol) を加え、混合物を 30 分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.42 ml (2.55 mmol) を攪拌しながら 0℃ で滴下し、攪拌を室温で 16 時間続けた。次に反応混合物を水とジクロロメタンに分配し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンから再結晶させて、得られた結晶 (2,6-ジ-tert-ブチルピリジニウムトリフラート) を濾過により除去した。母液を真空下で濃縮して、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル 0.84 g (99%) を褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 326 ( $[M-H]^+$ , 100)。

### 【0609】

d) 5-フルオロ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

無水 DME 10 ml 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル 260 mg (0.80 mmol) 及びナトリウムメタンチオラート 560 mg (7.99 mmol) のアルゴン下で攪拌した溶液を 50℃ で 2 時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した

。フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／2）に付し、続いてエーテル／ヘキサンで混練して、5-フルオロ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン65mg（36%）を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 225 ( $M^+$ , 100), 180 (28)

### 【0610】

#### 実施例178

5-フルオロ-4-フラン-2-イル-6-（ピリジン-2-イルメトキシ）ピリミジン-2-イルアミン

DME 15ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルエステル260mg（0.80mmol）の攪拌した溶液に、2-（ヒドロキシメチル）ピリジン0.27ml（2.80mmol）及びDBU 0.12ml（0.80mmol）を加え、混合物を50℃で2時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、続いてジクロロメタン／エーテル／ヘキサンで混練して、5-フルオロ-4-フラン-2-イル-6-（ピリジン-2-イルメトキシ）ピリミジン-2-イルアミン22mg（10%）を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 286 ( $M^+$ , 100), 107 (52)。

### 【0611】

実施例163と同様にして、下記を得た。

### 【0612】

#### 実施例179

N4-ベンジル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2,4-ジアミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び4-（2-アミノエチル）モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 416 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0613】

#### 実施例180

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-（2-メトキシエチル）-ピリミ

## ジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-メトキシエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 361 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0614】

## 実施例181

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 437 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0615】

## 実施例182

N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 393 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0616】

## 実施例183

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-(2-フェニルアミノエチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 422 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0617】

## 実施例184

4-[2-(2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-フェノール



ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 423 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0618】

#### 実施例185

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 395 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0619】

#### 実施例186

4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ジメチルアミノエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 375 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0620】

実施例162と同様にして下記を得た：

### 【0621】

#### 実施例187

6-フラン-2-イル-N4-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-5-ニトロ-ピリミジン-2,4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 356 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0622】

#### 実施例188

6-フラン-2-イル-N4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-ニ

トロ-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 335 ( $M+H^+$ , 100)。

【0623】

実施例178と同様にして下記を得た：

【0624】

実施例189

N4-ベンジル-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 285 ( $M+H^+$ , 100)。

【0625】

実施例190

4-[2-(2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-フェノール

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 315 ( $M+H^+$ , 100)。

【0626】

実施例191

5-フルオロ-6-フラン-2-イル-N4-(2-フェニルアミノ-エチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 314 ( $M+H^+$ , 100)。

【0627】

実施例162と同様にして下記を得た：

## 【0628】

## 実施例192

6-フラン-2-イル-N4-(2-メトキシエチル-5-ニトロピリミジン-2,4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル及び2-メトキシエチルアミンから。ES-MS m/e (%): 280 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0629】

実施例178と同様にして下記を得た：

## 【0630】

## 実施例193

5-フルオロ-6-フラン-2-イル-N4-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS m/e (%): 329 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0631】

## 実施例194

5-フルオロ-6-フラン-2-イル-N4-(2-メトキシエチル)-ピリミジン-2,4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-5-フルオロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルエステル及び2-メトキシエチルアミンから。ES-MS m/e (%): 253 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0632】

実施例163と同様にして下記を得た：

## 【0633】

## 実施例195

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-ピリミジン-2,4-ジアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 347 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 21), 345 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0634】

## 実施例196

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(2-メトキシエチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び2-メトキシエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 271 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 43), 269 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0635】

## 実施例197

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 326 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 55), 324 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0636】

実施例162と同様にして下記を得た：

## 【0637】

## 実施例198

4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル、2-ジメチルアミノエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 294 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0638】

## 実施例199

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-

## カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

ジクロロメタン200ml中の2-アミノ-4-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル2.65g(10.7mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン2.79g(10.7mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。得られた結晶を濾過により回収し、ジクロロメタン30mlで洗浄して、2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル1.54g(55%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 264 ( $M^+$ , 20), 218 (32), 201 (20), 159 (100)。

## 【0639】

b) 2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-チオフェン-2-イル-6-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン3ml中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル150mg(0.57mmol)の攪拌した懸濁液に、ベンジルアミン0.16ml(1.42mmol)を加え、混合物を100℃で30分間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/3)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル118mg(68%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0640】

同様の方法により下記を得た。

## 【0641】

## 実施例200

2-アミノ-4-[2-(4-メトキシーフェニル)-エチルアミノ-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-

イルーピリミジン-5-カルボニトリル及び2-(4-メトキシフェニル)エチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 352 ( $M+H^+$ , 100)。

【0642】

実施例201

2-アミノ-4-(2-モルホリン-4-イルーエチルアミノ)-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル及び4-(2-アミノエチル)モルホリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 331 ( $M+H^+$ , 100)。

【0643】

実施例202

2-アミノ-4-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 337 ( $M+H^+$ , 100)。

【0644】

実施例203

2-アミノ-4-[2-(4-ヒドロキシーフェニル)-エチルアミノ]-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル及びチラミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

【0645】

実施例204

2-アミノ-4-(2-メトキシエチルアミノ)-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルーピリミジン-5-カルボニトリル及び2-メトキシエチルアミンから。ES

-MS  $m/e$  (%): 276 ( $M+H^+$ , 100)。

【0646】

実施例205

2-アミノ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-チオフェン-2-イル  
ピリミジン-5-カルボニトリル塩酸塩

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ジメチルアミノエタノール及びDBUから遊離塩基2-アミノ-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。次に遊離塩基をエーテル中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換し、メタノール/アセトニトリル/エーテルから再結晶させた。ES-MS  $m/e$  (%): 290 ( $M+H^+$ , 100)。

【0647】

実施例206

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-6-チオフェン-2-イル-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 309 ( $M^+$ , 53), 308 ( $[M-H]^+$ , 48), 292 ( $[M-NH_3]^+$ , 32), 108 (100), 92 (50), 65 (49)。

【0648】

実施例207

2-アミノ-4-(3-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピ  
リミジン-5-カルボニトリル

a) 3-(3-メチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル

Turner及びJacks (J. Org. Chem. 1989, 54, 4229)の方法に従って、無水THF 250ml中のアセトニトリル9.4ml (17.9mmol)のアルゴン下、-78℃で攪拌した溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(THF中1M) 78.9ml (78.9mmol)を滴下し、攪拌を30分間続け、その後、THF 20ml中のメチル 3-メチル-2-フロアート5.0g (35.7mmo

1) の溶液を滴下し、攪拌を続け、その間反応混合物を $-20^{\circ}\text{C}$ にゆっくりと温めた。次に反応混合物を1M塩酸の急速に攪拌した溶液に $0^{\circ}\text{C}$ でカニューレにより加えた。混合物をエーテルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／4）に付して、3-（3-メチルフラン-2-イル）-3-オキソプロピオニトリル4.43g（83%）を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$ （%）: 149 ( $M^+$ , 20), 109 ( $[M-CH_2CN]^+$ , 100)。

#### 【0649】

b) 2-（3-メチルフラン-2-カルボニル）-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329) の方法に従って、無水DMSO 30ml中の3-（3-メチルフラン-2-イル）-3-オキソプロピオニトリル4.4g（29.5mmol）の溶液を、DMSO 20ml中の水素化ナトリウム2.4g（59.0mmol、鉱油中60%分散物）の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に外側水浴で冷却しながら、二硫化炭素1.8ml（29.5mmol）を滴下し、攪拌を1時間続け、その後、外側水浴で冷却しながら、ヨウ化メチル3.7ml（59.0mmol）を滴下し、攪拌を更に16時間続けた。次に反応混合物を氷冷水2リットルに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-（3-メチルフラン-2-カルボニル）-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル7.45g（99%）を淡黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$ （%）: 271 ( $M+NH_4^+$ , 33), 254 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0650】

c) 2-アミノ-4-（3-メチルフラン-2-イル）-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

グアニジン炭酸塩6.32g（39.5mmol）を、DMF 70ml中の水素化ナトリウム0.7g（17.5mmol、鉱油中60%分散物）の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で少量ずつ加え、攪拌を $40^{\circ}\text{C}$ で30分間続けた。次にDMF 15ml中の2-（3-メチルフラン-2-カルボニル）-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル7.4g（29.2mmol）の溶液を滴下し、反応



混合物を100℃で30分間加熱した。次に反応混合物を氷水2リットルに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-アミノ-4-(3-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル6.12g(85%)を黄色の固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 247 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0651】

実施例163と同様にして、下記を得た。

#### 【0652】

##### 実施例208

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニルプロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミンと3-フェニルプロピルアミンから遊離塩基5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニルプロピル)ピリミジン-2,4-ジアミンを得た。次に遊離塩基をアセトン中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換し、アセトン/エーテルから再結晶させた。ES-MS  $m/e$  (%): 375 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 373 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

#### 【0653】

##### 実施例209

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-フェネチルピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミンと3-フェネチルアミンから遊離塩基5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-フェネチルピリミジン-2,4-ジアミンを得た。次に遊離塩基をアセトン中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換し、アセトン/エーテルから再結晶させた。ES-MS  $m/e$  (%): 361 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 99), 359 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0654】

##### 実施例210

# 5-ブロモ-N4-ブチル-6-フラン-2-イルピリミジン-2, 4-ジアミン塩酸塩

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミンとブチルアミンから、遊離塩基5-ブロモ-N4-ブチル-6-フラン-2-イルピリミジン-2, 4-ジアミンを得た。次に遊離塩基をアセトン中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換し、アセトン/エーテルから再結晶させた。ES-MS m/e (%): 313 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 80), 311 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100)。

## 【0655】

### 実施例211

# 5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン塩酸塩

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミンとプロピルアミンから、遊離塩基5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミンを得た。次に遊離塩基をアセトン中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換し、アセトン/エーテルから再結晶させた。ES-MS m/e (%): 299 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 99), 297 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100)。

## 【0656】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0657】

### 実施例212

# 2-アミノ-4-(3-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(3-メチル-フラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 308 ( $M + H^+$ , 100)。

## 【0658】

### 実施例213

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(3-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(3-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。EI-MS  $m/e$  (%): 305 ( $M^+$ , 40), 304 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0659】

実施例163と同様にして下記を得た：

【0660】

実施例214

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-メチル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

エタノール中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びメチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 271 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 269 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

【0661】

実施例215

5-ブロモ-N4-エチル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

THF中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 285 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 283 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

【0662】

実施例216

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェニルスルファニル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、チオフェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 349 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 40), 348 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-H]^+$ , 28), 347 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 39), 346 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-H]^+$ , 24), 268 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 100), 175 (92)。

## 【0663】

## 実施例217

4-ベンジルスルファニル-5-ブロモ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ベンジルメルカプタン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 363 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 48), 361 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 46), 282 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 68), 249 (35), 91 (100)。

## 【0664】

## 実施例218

5-ブロモ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、エタンチオール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 301 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 28), 299 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 27), 220 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 100), 160 (30), 118 (24)。

## 【0665】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【0666】

## 実施例219

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 293 ( $M^+$ , 54), 276 ( $[M-\text{NH}_3]^+$ , 36), 92 (100), 65 (44), 39 (23)。

## 【0667】

## 実施例220

2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-フラン-2-イルピリジン-3,

## 5-ジカルボニトリル

メタノール20ml中の6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボニトリル150mg (0.55mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液(メタノール中5.4M)0.11ml (0.55mmol)及び臭化ベンジル0.15ml (1.10mmol)を加え、攪拌を室温で90分間続けた。次に反応混合物を氷水100mlに注ぎ、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、エーテルで混練した後、2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-フラン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル80mg (44%)を明褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M^+$ , 46), 331 ( $[M-H]^+$ , 30), 299 (29), 91 (100)。

## 【0668】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0669】

## 実施例221

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 293 ( $M^+$ , 100), 92 (40), 65 (39)。

## 【0670】

実施例163と同様にして下記を得た：

## 【0671】

## 実施例222

4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ベンジルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 348 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 96), 346 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

## 【0672】

## 実施例223

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェニルエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 362 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 96), 360 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100), 258 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{PhCH=CH}_2]^+$ , 55), 256 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{PhCH=CH}_2]^+$ , 52)。

## 【0673】

## 実施例224

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-メトキシエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 316 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 96), 314 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100), 258 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{MeOCH=CH}_2]^+$ , 70), 256 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{MeOCH=CH}_2]^+$ , 75)。

## 【0674】

## 実施例225

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェノキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 333 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 64), 331 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 68), 252 ( $[M - \text{Br}]^+$ , 100), 159 (98)。

## 【0675】

## 実施例226

5-ブロモ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%)

: 286 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 99), 284 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100), 258 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{CH}_2 = \text{CH}_2]^+$ , 52), 256 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{CH}_2 = \text{CH}_2]^+$ , 50)。

## 【0676】

## 実施例227

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェノキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、シクロヘキサノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 339 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 15), 337 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 16), 257 ( $[M - \text{C}_6\text{H}_{10}]^+$ , 97), 255 ( $[M - \text{C}_6\text{H}_{10}]^+$ , 100)。

## 【0677】

実施例228 5-ブロモ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、イソプロパノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 299 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 43), 297 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 45), 257 ( $[M - \text{C}_6\text{H}_{10}]^+$ , 98), 255 ( $[M - \text{C}_6\text{H}_{10}]^+$ , 100), 206 (32), 94 (44), 43 (52)。

## 【0678】

## 実施例229

5-ブロモ-4-ブトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ブタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 314 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 100), 312 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 98), 258 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{EtCH} = \text{CH}_2]^+$ , 92), 256 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{EtCH} = \text{CH}_2]^+$ , 90)。

## 【0679】

## 実施例230

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、3-フェニル-1-プロパノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 376 ( $M\{^{81}\text{Br}\} + H^+$ , 98), 374 ( $M\{^{79}\text{Br}\} + H^+$ , 100), 258 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{BnCH}=\text{CH}_2]^+$ , 55), 256 ( $[M\{^{81}\text{Br}\} + H - \text{BnCH}=\text{CH}_2]^+$ , 50)。

#### 【0680】

実施例199と同様にして下記を得た：

#### 【0681】

##### 実施例231

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(2-ヒドロキシエチル)アニリン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0682】

##### 実施例232

2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

##### a) 5-メチル-2-フロ酸

Shapiroら (Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, 11, 1463) の方法に従って、水330ml中の水酸化ナトリウム80.3g (2.00mol) の0~5℃で攪拌した溶液に臭素18ml (0.35mol) を滴下した。次に5-メチル-2-フルフラル25ml (0.25mol) を90分間かけて滴下し、攪拌を0~5℃で更に45分間続けた。次に反応混合物をエーテルで抽出し、相を分離した。水相を濃塩酸でpH1に酸性化し、得られた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、5-メチル-2-フロ酸19.1g (60%) をベージュ色の結晶質固体として得た。 $^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz): 8.00-6.60 (1H, v. br. s), 7.24 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s)。

#### 【0683】

##### b) メチル 5-メチル-2-フロアート



THF 160mlとDMF 100ml中の5-メチル-2-フロ酸25.0g (198mmol)の撹拌した溶液に、炭酸カリウム110g (793mmol)及びヨウ化メチル49ml (787mmol)を加え、撹拌を室温で18時間続けた。次に反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。次に残渣をエーテルと水に分配し、相を分離し、水相をジクロロメタンで更に抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (ヘキサン、次に酢酸エチル/ヘキサン1/9) に付して、メチル 5-メチル-2-フロアート 27.8g (100%)を黄色の油状物として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 140 ( $M^+$ , 44), 109 ( $[M-OMe]^+$ , 100)。

#### 【0684】

c) 3-(5-メチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル

Turner及びJacks (J. Org. Chem. 1989, 54, 4229)の方法に従って、無水THF 20ml中のアセトニトリル5.6ml (107mmol)のアルゴン下、-78℃で撹拌した溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (THF中1M) 47.0ml (47.09mmol)を滴下し、撹拌を30分間続け、その後、THF 20ml中のメチル 5-メチル-2-フロアート3.0g (21.4mmol)の溶液を滴下し、撹拌を続け、その間反応混合物を-20℃にゆっくりと温めた。次に反応混合物を1M塩酸の急速に撹拌した溶液に0℃でカニューレにより加えた。混合物をエーテルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1/1) に付して、3-(5-メチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル1.77g (55%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 149 ( $M^+$ , 24), 109 ( $[M-CH_2CN]^+$ , 100), 53 (30)。

#### 【0685】

d) 2-(5-メチルフラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329)の方法に従って、無水DMSO 10ml中の3-(5-メチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル1.77g (11.9mmol)の溶液を、DMSO 10ml中の

水素化ナトリウム0.95 g (23.7 mmol、鉍油中60%分散物)の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素0.72 ml (11.9 mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を1時間続け、その後、ヨウ化メチル1.48 ml (23.7 mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を更に1時間続けた。次に反応混合物を氷冷水300 mlに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、2-(5-メチルフラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル2.67 g (89%)を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 254 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0686】

e) 2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

グアニジン炭酸塩2.22 g (12.3 mmol)を、DMF 20 ml中の水素化ナトリウム0.41 g (10.3 mmol、鉍油中60%分散物)の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で少量ずつ加え、攪拌を40℃で1時間続けた。次にDMF 10 ml中の2-(5-メチルフラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル2.60 g (10.3 mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を100℃で1時間加熱した。次に反応混合物を氷水700 mlに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、水、次にヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル2.38 g (94%)を黄色の固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 246 ( $M^+$ , 64), 245 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0687】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0688】

実施例233

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-フェニルエタンチオール及びDBUから。

ES-MS  $m/e$  (%): 345 ( $M+Na^+$ , 14), 323 ( $M+H^+$ , 100)。

【0689】

実施例234

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-フェニルプロパンチオール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+Na^+$ , 39), 337 ( $M+H^+$ , 100)。

【0690】

実施例235

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシエチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-フェノキシエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

【0691】

実施例220と同様にして下記を得た：

【0692】

実施例236

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

メタノール中の6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロ-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル、2-フェニルエチルブロミド及びナトリウムメチラートから。EI-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M^+$ , 4), 242 ( $[M-PhCH=CH_2]^+$ , 100), 91 (16)。

【0693】

実施例199と同様にして下記を得た：

【0694】

実施例237

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、6-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 330 ( $M+Na^+$ , 10), 308 ( $M+H^+$ , 100)。

【0695】

実施例162と同様にして下記を得た：

【0696】

実施例238

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及び3-フェニルプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 340 ( $M+H^+$ , 100)。

【0697】

実施例239

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-フェネチル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びフェネチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 326 ( $M+H^+$ , 100)。

【0698】

実施例163と同様にして下記を得た：

【0699】

実施例240

5-ブロモ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ブタンチオール及びDBUから。EI-MS  $m/e$

(%): 329 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 29), 327 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 28), 287 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$ , 46), 285 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$ , 45), ), 273 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 98), 271 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 99), 248 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 54), 206 (100), 192 (34), 117 (34)。

## 【0700】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【0701】

## 実施例241

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0702】

## 実施例242

(R S)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(R S)-アルファ-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0703】

## 実施例243

(R S)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-メチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 300 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0704】

実施例162と同様にして下記を得た：

## 【0705】

## 実施例244

4-フラン-2-イル-5-ニトロ-6-(4-フェニル-ブトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル、4-フェニル-1-ブタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 355 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0706】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【0707】

## 実施例245

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0708】

## 実施例246

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、6-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0709】

## 実施例247

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0710】

## 実施例248

2-アミノ-4-エトキシ-6-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、エタノール及びDBUから。

ES-MS m/e (%): 245 ( $M+H^+$ , 100), 217 ( $[M+H-CH_2=CH_2]^+$ , 80)。

## 【0711】

## 実施例249

2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びフェニルエチレンジアミンから。ES-MS m/e (%): 335 ( $M+H^+$ , 100), 242 ( $[M+H-PhNH_2]^+$ , 30)。

## 【0712】

## 実施例250

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール及びDBUから。ES-MS m/e (%): 304 ( $M+NH_4^+$ , 23), 287 ( $M+H^+$ , 100), 203 ( $[M+H-C_5H_8O]^+$ , 30)。

## 【0713】

## 実施例251

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 300 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0714】

実施例163と同様にして下記を得た：

## 【0715】

## 実施例252

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%)：371 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 369 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 93)。

## 【0716】

## 実施例253

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-(3-フェニルプロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び3-フェニルプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%)：421 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0717】

## 実施例254

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-フェネチルピリミジン-2, 4-ジアミン塩酸塩

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミンとフェネチルアミンから、遊離塩基6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-フェネチルピリミジン-2, 4-ジアミンを得た。次に遊離塩基をエーテル中の2規定エーテル性HClにより室温で塩酸塩に変換した。ES-MS  $m/e$  (%)：407 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0718】

## 実施例255

N4-ブチル-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2, 4-ジア



ミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びブチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+H^+$ , 100)。

【0719】

実施例256

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-プロピル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 345 ( $M+H^+$ , 100)。

【0720】

実施例257

6-フラン-2-イル-5-ヨード-N4-メチル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

THF/エタノール中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びメチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 317 ( $M+H^+$ , 100)。

【0721】

実施例258

N4-エチル-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2, 4-ジアミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 331 ( $M+H^+$ , 100)。

【0722】

実施例259

4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ベンジルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 394 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0723】

##### 実施例260

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェネチルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 408 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0724】

##### 実施例261

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-フェノキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 380 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0725】

##### 実施例262

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-メトキシエタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%) : 362 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0726】

##### 実施例263

4-エトキシ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピ

リミジン-2-イル-アミン、エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M+H^+$ , 100)。

【0727】

実施例264

4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、シクロヘキサノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 386 ( $M+H^+$ , 100)。

【0728】

実施例265

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-イソプロポキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、イソプロパノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 346 ( $M+H^+$ , 100)。

【0729】

実施例266

4-ブトキシ-6-フラン-2-イル-5-ヨード-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ブタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

【0730】

実施例267

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、3-フェニルプロパノール及びDBUから。ES-

MS  $m/e$  (%): 422 ( $M+H^+$ , 100)。

【0731】

実施例268

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 417 ( $M+H^+$ , 100)。

【0732】

実施例269

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イル-アミン

THF中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェネチルメルカプタン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 378 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 376 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 99)。

【0733】

実施例162と同様にして下記を得た：

【0734】

実施例270

N4-ブチル-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びブチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 278 ( $M+H^+$ , 100)。

【0735】

実施例271

4-フラン-2-イル-5-ニトロ-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル

ー5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル、フェネチルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 327 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0736】

#### 実施例272

4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル、ベンジルメルカプタン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 329 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0737】

実施例199と同様にして下記を得た：

### 【0738】

#### 実施例273

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、シクロヘキサノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 299 ( $M+H^+$ , 50), 217 ( $M+H-C_6H_{10}^+$ , 100)。

### 【0739】

#### 実施例274

2-アミノ-6-エトキシ-4-フラン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

a) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

ジクロロメタン25ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル680mg (2.66mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン1.39g (5.32mmol)を加え、攪拌を室温で48時間続けた。得られた結晶を濾過により回収し、冷ジクロロメタンで洗浄して2-アミノ-4-フラン-2

ーイルー6-メタンスルフィニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 670mg (93%) を明褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 295 ( $M+Na^+$ , 70), 273 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0740】

b) 2-アミノ-6-エトキシ-4-フラン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

無水DMF 15ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イルー6-メタンスルフィニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 300mg (1.10mmol) の攪拌した懸濁液に、エタノール 0.23ml (3.86mmol) 及びDBU 0.25ml (1.65mmol) を加え、攪拌を室温で2時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/4) に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-6-エトキシ-4-フラン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル 21mg (8%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 254 ( $M^+$ , 90), 226 (100), 198 (44), 143 (26)。

#### 【0741】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0742】

##### 実施例 275

2-アミノ-6-シクロヘキシルオキシ-4-フラン-2-イルーピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イルー6-メタンスルフィニルピリジン-3, 5-ジカルボニトリル、シクロヘキサノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M^+$ , 12), 226 ( $[M-C_6H_{10}]^+$ , 100)。

#### 【0743】

##### 実施例 276

2-アミノ-4-フラン-2-イルー6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イルー6-メタンスルフィニルピ

リジン-3, 5-ジカルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 317 ( $M^+$ , 66), 92 (100), 65 (55)。

【0744】

実施例162と同様にして下記を得た：

【0745】

実施例277

4-ブトキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル、ブタノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 278 ( $M^+$ , 24), 249 ( $[M-C_2H_5]^+$ , 28), 193 (70), 177 (100), 150 (48), 108 (86), 94 (62), 70 (48), 69 (46), 43 (68), 41 (62), 29 (45)。

【0746】

実施例199と同様にして下記を得た：

【0747】

実施例278

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(E)-シンナミルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 319 ( $M+H^+$ , 100)。

【0748】

実施例279

(RS)-2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(1-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(RS)-アルファ-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 344 ( $M+Na^+$ , 20), 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0749】

実施例163と同様にして下記を得た：

## 【0750】

## 実施例280

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、(E)-シンナミルアルコール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%)：373 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 4), 371 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 4), 292 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 8), 202 (14), 117 (100), 115 (38), 91 (17)。

## 【0751】

実施例162と同様にして下記を得た：

## 【0752】

## 実施例281

6-フラン-2-イル-N4-メチル-5-ニトロ-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びメチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%)：236 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0753】

## 実施例282

N4-エチル-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルエステル及びエチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%)：250 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0754】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【0755】



## 実施例283

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-(アミノメチル)ピリジンから。ES-MS  $m/e$  (%): 293 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0756】

## 実施例284

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール15ml中の2-アミノ-4-(2-フリル)-6-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル1.1g (4.74mmol)のアルゴン下で攪拌した溶液に、ナトリウムチオラート1.05g (14.2mmol)を加え、混合物を還流下、16時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水20mlを加え、混合物を、濃塩酸を滴下して僅かに酸性にした。得られた結晶を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル0.90g (87%)を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 217 ( $[M-H]^-$ , 100)。

## 【0757】

b) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール10ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル200mg (0.92mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムエチラート溶液(エタノール中2.67M)0.69 (1.84mmol)及び2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩117mg (0.92mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ

、真空下で濃縮した。残渣をエーテルで混練して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イルメチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル 205 mg (72%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 310 ( $M+H^+$ , 100)。

【0758】

実施例 162 と同様にして、下記を得た。

【0759】

実施例 285

4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-2-イル-アミン

DME 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル、シクロヘキサノール及び DBU から。ES-MS  $m/e$  (%): 305 ( $M+H^+$ , 100), 223 ( $[M+H-C_6H_{10}]^+$ , 80)。

【0760】

実施例 286

4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-2-イル-アミン

DME 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル、ベンジルアルコール及び DBU から。ES-MS  $m/e$  (%): 313 ( $M+H^+$ , 100)。

【0761】

実施例 287

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン

DME 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-ニトロピリミジン-4-イルエステル及びプロピルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 264 ( $M+H^+$ , 100)。

【0762】

実施例 199 と同様にして下記を得た：

## 【0763】

## 実施例288

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び2-メチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0764】

## 実施例289

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び3-メチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0765】

## 実施例290

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び4-メチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0766】

## 実施例291

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び3-メトキシベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0767】

## 実施例 292

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び4-メトキシベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

【0768】

## 実施例 293

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び2-メトキシベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

【0769】

## 実施例 294

2-アミノ-4-(2-ベンジルアミノ-エチルアミノ)-6-フラン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及びベンジリエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$   
(%): 335 ( $M+H^+$ , 100), 228 ( $[M+H-BnNH_2]^+$ , 45)。

【0770】

## 実施例 295

N-[2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4  
-イルアミノ)-エチル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、N-(2-アミノエチル)-p-クロロベンゼ  
ンスルホンアミド塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 419 ( $M+H^+$ , 100)。

【0771】

## 実施例 296

(R S) - 2 - アミノ - 4 - フラン - 2 - イル - 6 - [ ( 1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリミジン - 5 - カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(アミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-キノリン塩酸塩及びDBUから。ES-MS m/e (%): 361 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0772】

##### 実施例297

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[ (キノリン-2-イルメチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-キノリン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS m/e (%): 343 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0773】

##### 実施例298

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[ (ナフタレン-2-イルメチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びC-ナフタレン-2-イル-メチルアミンから。ES-MS m/e (%): 342 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0774】

##### 実施例299

(R S) - 2 - アミノ - 4 - フラン - 2 - イル - 6 - [ ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - ピリミジン - 5 - カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(アミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン塩酸塩及びDBUから。ES-MS m/e (%): 347 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0775】

## 実施例300

N-〔2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル〕-ベンゼンスルホンアミド

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 385 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0776】

## 実施例301

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メタンスルホニル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-メタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 370 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0777】

## 実施例302

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-アミノエチルフェニルスルフィドから。

ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0778】

## 実施例303

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ナフタレンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 343 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0779】

## 実施例304

2-アミノ-4-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-アミノベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

【0780】

## 実施例305

2-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-アミノベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

【0781】

## 実施例306

2-アミノ-4-(2-ベンゼンスルホニル-エチルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(2-アミノ-エチル)-ベンゼンスルホンアミド塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 370 ( $M+H^+$ , 100)。

【0782】

## 実施例307

4-フラン-2-イル-5-メチルスルファニルメチルピリミジン-2-イルアミン

a) 1-フラン-2-イル-2-メチル-3, 3-ビスメチルスルファニルプロペノン

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329)の方法に従って、無水DMSO 30ml中の1-(2-フリル)-1-プロパノン2.08g (16.8mmol)の溶液を、DMSO 30ml中の水素化ナトリウム1.35g (

33. 6mmol、鉱油中60%分散物)の撹拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素1.00ml(16.8mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を1時間続け、その後、ヨウ化メチル2.09ml(33.6mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を更に2時間続けた。次に反応混合物を氷冷水1リットルに注ぎ、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/4)に付して、1-フラン-2-イル-2-メチル-3,3-ビスメチルスルファニルプロペノン1.98g(51%)を橙色の油状物として得た。EI-MS m/e (%): 228 (M<sup>+</sup>, 21), 213 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 42), 211 ([M-OH]<sup>+</sup>, 41), 95 (100)。

#### 【0783】

b) 4-フラン-2-イル-5-メチルスルファニルメチルピリミジン-2-イルアミン

グアニジン炭酸塩1.61g(8.93mmol)をDMF 15ml中の水素化ナトリウム0.3g(7.45mmol、鉱油中60%分散物)の撹拌した懸濁液にアルゴン下、室温で少量ずつ加え、撹拌を40℃で30分間続けた。次にDMF 15ml中の1-フラン-2-イル-2-メチル-3,3-ビスメチルスルファニルプロペノン1.7g(7.45mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を100℃で24時間、120℃で4時間加熱した。次に反応混合物を氷水500mlに注ぎ、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/酢酸エチル/エーテルで混練して、4-フラン-2-イル-5-メチルスルファニルメチルピリミジン-2-イルアミン500mg(30%)をベージュ色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 222 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0784】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0785】

実施例308

2-アミノ-4-[2-(3-アミノ-4-ニトロフェニルアミノ)-エチル



アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN5-(2-アミノ-エチル)-2-ニトロ-ベンゼン-1,5-ジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 403 ( $M+Na^+$ , 50), 381 ( $M+H^+$ , 100), 269 (46)。

#### 【0786】

##### 実施例309

2-アミノ-4-[2-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-クロロピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 356 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0787】

##### 実施例310

2-アミノ-4-[2-(2,6-ジメチル-フェニルアミノ-エチルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-(2,6-キシリル)エチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 349 ( $M+H^+$ , 100), 228 ( $[M+H-C_8H_{11}N]^+$ , 65)。

#### 【0788】

##### 実施例311

4-[(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル]-ベンゼンスルホンアミド

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-(アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 369 ( $[M-H]^-$ , 100)。

#### 【0789】

##### 実施例312

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-

### イルーピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ジメチルアミノベンジルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 335 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0790】

#### 実施例313

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 324 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0791】

#### 実施例314

4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ビニルピリミジン-2-イルアミン

ジオキサン30ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン1.00g (3.00mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ビニルトリブチルスタンナン0.96ml (3.30mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)347mg (0.30mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液6.0ml (12.0mmol)を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル3gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/3酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ビニルピリミジン-2-イルアミン460mg (66%)を橙色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 233 ( $M^+$ , 48), 218 ( $[M-CH_3]^+$ , 76), 216 ( $[M-NH_3]^+$ , 46), 125 (100)。

#### 【0792】

#### 実施例315

5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-

## イルアミン

エタノール30ml中の4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-5-ビニルピリミジン-2-イルアミン200mg (0.86mmol)の溶液をへら先の10%パラジウム-炭素と共に水素1atm下、室温で16時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテル/ヘキサンで混練して、5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン60mg (30%)をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 236 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0793】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0794】

## 実施例316

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(5-ニトロピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-(2-アミノエチルアミノ)-5-ニトロピリジンから。ES-MS m/e (%): 389 ( $M+Na^+$ , 15), 367 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0795】

## 実施例317

2-アミノ-4-[2-(3-シアノピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-アミノエチル)アミノニコチノニトリル塩酸塩及びDBUから。ES-MS m/e (%): 369 ( $M+Na^+$ , 12), 347 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0796】

## 実施例318

2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(p-クロロフェニル)エチレンジアミンマレアート及びDBUから。ES-MS m/e (%): 357 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 40), 355 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0797】

実施例163と同様にして下記を得た：

## 【0798】

## 実施例319

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-フェネチル-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及びフェネチルアミンから。ES-MS m/e (%): 317 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 315 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0799】

## 実施例320

5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニルプロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン及び3-フェニルプロピルアミンから。ES-MS m/e (%): 331 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 329 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0800】

## 実施例321

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、3-フェニル-1-プロパノール及びDBUから。ES-MS m/e (%): 332 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 50), 330 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0801】

## 実施例322

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、フェネチルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 318 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 33), 316 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0802】

##### 実施例323

4-ベンジルオキシ-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ベンジルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 304 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 302 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0803】

##### 実施例324

4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、ベンジルメルカプタン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 320 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 45), 318 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0804】

実施例199と同様にして下記を得た：

#### 【0805】

##### 実施例325

2-アミノ-4-(4-ブロモベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ブロモベンジルアミン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 372 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 370 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0806】

## 実施例326

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(キノリン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF 15ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル400mg (1.98mmol)の攪拌した溶液に、炭酸セシウム1.93g (5.94mmol)及び2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩847mg (3.96mmol)を加え、攪拌を100℃で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル/メタノールで混練して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(キノリン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル110mg (16%)を橙色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 344 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0807】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0808】

## 実施例327

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-メチル-2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、1-フェニルアミノ-2-アミノ-プロパン塩酸塩及びDBUから。ES-MS m/e (%): 335 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0809】

## 実施例328

2-アミノ-4-(4-ジエチルアミノメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(4-アミノメチル-ベンジル)-ジエチルアミン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 377 ( $M+H^+$ , 100), 304 ( $[M+H-Et_2NH]^+$ , 40)。

## 【0810】

## 実施例329

4-〔(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル]-N-イソプロピルベンズアミド

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、p-アミノメチル-安息香酸イソプロピルアミド塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 377 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0811】

## 実施例330

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔2-(ピリジン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN1-ピリジン-2-イル-エタン-1, 2-ジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0812】

## 実施例331

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-ナフタレン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(RS)-1-(2-ナフチル)エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 357 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0813】

## 実施例332

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-イソプロピルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-イソプロピルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 287 ( $M+H^+$ , 100), 228 ( $[M+H-iPrNH_2]^+$ , 40)。

## 【0814】

## 実施例333

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(ナフタレン-1-イルアミノ)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、N-(1-ナフチル)エチレンジアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 371 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0815】

## 実施例334

(S)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(S)-(-)-1-(2-ナフチル)エチルアミン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 356 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0816】

## 実施例335

(R)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(1-ナフタレン-2-イル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(R)-(-)-1-(2-ナフチル)エチルアミン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 356 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0817】

実施例336 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 318 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0818】

## 実施例337

2-アミノ-4-[(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル)-アミ



ノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びピペロニルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

【0819】

実施例338

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 376 ( $M+H^+$ , 100)。

【0820】

実施例339

[2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸ベンジルエステル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 401 ( $M+Na^+$ , 20), 379 ( $M+H^+$ , 100)。

【0821】

実施例340

N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン

a) (RS)-3-フラン-2-イル-2-メチル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル

無水THF 15 ml中の $\beta$ -オキソ-2-フランプロピオン酸エチル 5.0 g (27.4 mmol) のアルゴン下、 $-78^\circ\text{C}$ で攪拌した溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド 27.4 ml (27.4 mmol、THF中1 M溶液)を滴下し、攪拌を $-78^\circ\text{C}$ で15分間続けた。次にヨウ化メチル 5.44 ml (87.4

mmol) を滴下し、攪拌を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間、 $0^{\circ}\text{C}$ で2.5時間、室温で20時間続けた。反応混合物を1M塩酸100mlに $0^{\circ}\text{C}$ で注ぎ、相を分離した。水相をエーテルで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／3）に付して、(RS)-3-フラン-2-イル-2-メチル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル4.42g (82%) を黄色の油状物として得た。EI-MS m/e (%): 196 ( $\text{M}^+$ , 0), 168 ( $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$ , 6), 151 ( $[\text{M}-\text{OEt}]^+$ , 7), 95 (100)。

### 【0822】

b) 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

Rorig及びNicholson (米国特許第2,710,867号)の方法に従って、エタノール20ml中の(RS)-3-フラン-2-イル-2-メチル-3-オキソプロピオン酸エチルエステル3.00g (15.3mmol) 及びグアニジン炭酸塩1.38g (7.65mmol)の混合物を $100^{\circ}\text{C}$ で16時間加熱した。次に反応混合物を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、そこで得られた結晶を濾過により回収し、水及び氷冷エタノールで順次洗浄して、2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン1.80g (62%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 190 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ , 100)。

### 【0823】

c) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン20ml中の2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン1.5g (7.85mmol)の攪拌した懸濁液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン3.52ml (15.7mmol)を加え、混合物を30分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物1.55ml (9.42mmol)を攪拌しながら $0^{\circ}\text{C}$ で滴下し、攪拌を室温で16時間続けた。次に水を反応混合物に加え、得られた結晶を濾過により回収した。濾液相を分離し、有機相を真空下で約10mlに濃縮し、 $0^{\circ}\text{C}$ に冷却した。得られた結晶を濾過

により回収した。次に母液を真空下で約5mlに濃縮し、0℃に再冷却した。得られた結晶を濾過により回収した。次に3バッチの結晶を全て合わせ、最少量の氷冷ジクロロメタンで洗浄して、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-4-イルエステル 1.65g (65%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 324 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0824】

d) N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン

DME 10ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-4-イルエステル 250mg (0.77mmol) の圧力管中の攪拌した溶液に、ベンジルアミン 0.63ml (5.77mmol) を加え、混合物を80℃で16時間加熱した。次に反応混合物を水80mlに注ぎ、0℃に冷却した。得られた結晶を濾過により回収し、水、エーテル/ヘキサン及び最少量の氷冷エーテルで順次洗浄して、N4-ベンジル-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン 140mg (65%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 281 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0825】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0826】

##### 実施例341

6-フラン-2-イル-5-メチル-N4-(2-フェニルアミノ-エチル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-ピリミジン-4-イルエステル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 310 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0827】

##### 実施例342

4-フラン-2-イル-5-メチル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

無水DME 10ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-4-イルエステル250mg (0.77 mmol) 及びナトリウムメタンチオラート217mg (3.09 mmol) のアルゴン下で攪拌した溶液を80℃で2時間加熱した。次に反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/エーテルで混練し、結晶を濾過により回収して、2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン3.6mg (2.4%) を黄色の結晶質固体として得た。母液を真空下で濃縮し、残渣をエーテル/ヘキサンで混練し、結晶を濾過により回収して、4-フラン-2-イル-5-メチル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン13mg (8%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 221 ( $M^+$ , 76), 188 ( $[M-SH]^+$ , 100)。

#### 【0828】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0829】

#### 実施例343

4-フラン-2-イル-5-メチル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-ピリミジン-4-イルエステル及び2-(ヒドロキシメチル)ピリジンナトリウムアルコラートから。ES-MS m/e (%): 283 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0830】

#### 実施例344

4-クロロ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-2-イルアミン

DME 10ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチルピリミジン-4-イルエステル250mg (0.77 mmol) の攪拌した溶液に、2-(アミノメチル)キノリン二塩酸塩489mg (2.12 mmol) を加え、混合物を80℃で16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン4/1)に付し、続いて

エーテル／ヘキサンで混練して4-クロロ-6-フラン-2-イル-5-メチル  
ピリミジン-2-イルアミン80mg(50%)を白色の結晶質固体として得た。

ES-MS m/e (%): 212 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 50), 210 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【0831】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0832】

##### 実施例345

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン  
から。ES-MS m/e (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0833】

##### 実施例346

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン  
から。ES-MS m/e (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0834】

##### 実施例347

2-アミノ-4-(3,4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及び3,4-ジメチルベンジルアミンから。ES-  
MS m/e (%): 320 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0835】

##### 実施例348

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル

メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0836】

#### 実施例349

1-(2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-イル) エタノン

a) 5-(1-エトキシビニル)-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン

ジオキサン30ml中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン1.12g (3.37mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ1.25ml (3.70mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド236mg (0.34mmol) 及び炭酸セシウム2.19g (6.74mmol) を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル1gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/2酢酸エチル/ヘキサン)に付して、5-(1-エトキシビニル)-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン730mg (78%) を橙色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 278 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0837】

b) 1-(2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-イル) エタノン

THF 18ml中の5-(1-エトキシビニル)-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン670mg (2.42mmol) の攪拌した溶液に、1M塩酸2.00ml (2.00mmol) を加え、攪拌を室温で43時間続けた。反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液に分配し、層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/エーテルで混練して、1-(2-アミノ-4-フ

ラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-イル) エタノン 200 mg (33%) を明褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 249 ( $M^+$ , 14), 234 (38), 221 (100), 206 (20), 43 (30)。

### 【0838】

#### 実施例350

6-アミノ-4-ベンジルアミノ-2-フラン-2-イル-ニコチノニトリル

a) (E又はZ)-3-アミノ-3-フラン-2-イルアクリロニトリル

Guptaら (Tetrahedron 1990, 46, 3703) と Bullock 及び Gregory (Can. J. Chem. 1965, 43, 332) の方法に従って、無水 THF 25 ml 中のアセトニトリル 0.53 ml (10.0 mmol) のアルゴン下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で攪拌した溶液に、*n*-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 M) 6.25 ml (10.0 mmol) を加え、攪拌を15分間続けた。次に2-フロニトリル 0.87 ml (10.0 mmol) を滴下し、攪拌を $-78^{\circ}\text{C}$  で45分間続けた。反応混合物を水 3 ml により  $0^{\circ}\text{C}$  で反応停止させ、次にエーテルと水に分配した。次に有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、(E又はZ)-3-アミノ-3-フラン-2-イルアクリロニトリル 1.10 g (82%) を黄色の結晶質固体として得て、それを冷蔵庫に保管した。EI-MS  $m/e$  (%): 134 ( $M^+$ , 100)。

### 【0839】

b) (E又はZ)-2-(アミノフラン-2-イルメチレン)-3-オキソペンタンジニトリル

Kappeら (Monatsh. Chem. 1983, 114, 953) 及び Toledoら (Chem. Mater. 1994, 6, 1222) の方法の変形に従って、無水ジオキサン 70 ml 中のシアノ酢酸 8.06 g (94.8 mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、無水酢酸 9.03 ml (94.8 mmol) 及び (E又はZ)-3-アミノ-3-フラン-2-イルアクリロニトリル 6.35 g (47.4 mmol) を加え、反応混合物を  $100^{\circ}\text{C}$  で 90 分間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルに再懸濁し、水及びブラインで順次洗浄した。次に合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、冷メタノールで混練した後、(E又はZ)-2-(アミノフラン-2-イルメチレン)-3-オキソペンタンジニトリル 3.16 g (

33%)を明褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 219 ( $M+NH_4^+$ , 100), 202 ( $M+H^+$ , 42)。

#### 【0840】

c) 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

Toledoら (Chem. Mater. 1994, 6, 1222) の方法に従って、無水エタノール30ml中の(E又はZ)-2-(アミノフラン-2-イルメチレン)-3-オキソペンタンジニトリル2.61g (13.0mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、ナトリウムエチラート溶液(エタノール中2.67M)4.86ml (13.0mmol)を加え、反応混合物を100℃で1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を最少量の水に溶解し、氷酢酸でpH4.5に酸性化した。得られた結晶を濾過により回収し、水及びエーテルで順次洗浄して、6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル2.41g (93%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 200 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0841】

d) トリフルオロメタンスルホン酸 6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イルピリジン-4-イルエステル

ジクロロメタン25ml中の6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル2.41g (12.0mmol)の0℃で攪拌した懸濁液に、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン5.38ml (24.0mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物2.00ml (12.0mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、トリフルオロメタンスルホン酸 6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イルピリジン-4-イルエステル2.05g (51%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 351 ( $M+NH_4^+$ , 100), 334 ( $M+H^+$ , 11)。

#### 【0842】



e) 6-アミノ-4-ベンジルアミノ-2-フラン-2-イル-ニコチノニトリル

DME 10ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イルピリジン-4-イルエステル250mg (0.75mmol) の攪拌した溶液に、ベンジルアミン0.82ml (7.56mmol) を加え、混合物を80℃で72時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンと水に分配した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテル/ヘキサンで混練して、6-アミノ-4-ベンジルアミノ-2-フラン-2-イル-ニコチノニトリル79mg (38%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 291 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

【0843】

同様の方法により下記を得た。

【0844】

実施例351

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS m/e (%): 320 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

【0845】

実施例163と同様にして下記を得た：

【0846】

実施例352

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 425 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

【0847】

## 実施例353

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 379 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 377 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

## 【0848】

## 実施例354

5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン

ジオキサン中の5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル-アミン、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 335 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 333 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【0849】

実施例326と同様にして下記を得た：

## 【0850】

## 実施例355

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル

DMF中の6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル、2-ピコリルクロリド塩酸塩及び炭酸セシウムから。ES-MS m/e (%): 293 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0851】

実施例350と同様にして下記を得た：

## 【0852】

実施例356 6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル、2-ピリジルエチルメルカプタン

及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 323 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0853】

#### 実施例357

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及び4-トリフルオロメチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0854】

#### 実施例358

2-アミノ-4-(2-シクロヘキシルアミノエチルアミノ)-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン10mlとエタノール5ml中の〔2-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イルピリミジン-4-イルアミノ)エチル〕カルバミン酸ベンジルエステル200mg (0.53mmol) 及びシクロヘキサノン0.055ml (0.53mmol) の溶液を、へら先の10%パラジウム-炭素と共に水素1atm下、室温で4時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで混練して、2-アミノ-4-(2-シクロヘキシルアミノエチルアミノ)-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル80mg (46%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 327 ( $M+H^+$ , 100), 228 ( $[M+H-C_6H_{11}NH_2]^+$ , 40)。

### 【0855】

実施例199と同様にして、下記を得た。

### 【0856】

#### 実施例359

2-アミノ-4-(2-ブロモ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-ブロモベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$

(%): 372 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 370 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

【0857】

実施例360

2-アミノ-4-(2-クロロベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-クロロベンジルアミンから。ES-MS m/e (%): 328 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 326 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

【0858】

実施例361

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(3-メチル-ピリジン-2-イル)メタノール及びDBUから。ES-MS m/e (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

【0859】

実施例362

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(5-メチル-ピリジン-2-イル)メタノール及びDBUから。EI-MS m/e (%): 307 ( $M^+$ , 76), 290 (28), 278 (16), 122 (100), 106 (78), 79 (30), 77 (38)。

【0860】

実施例363

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メ

チルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

【0861】

実施例350と同様にして下記を得た：

【0862】

実施例364

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及び2-(アミノメチル)キノリンから。ES-MS  $m/e$  (%): 342 ( $M+H^+$ , 100)。

【0863】

実施例365

5-エチル-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-2-イルアミン

a) 5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン

ジクロロメタン15ml中の5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン350mg (1.49mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン780mg (3.00mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物をジクロロメタンと水に分配し、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル、次にメタノール/酢酸エチル1/5)に付して、5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン170mg (46%)を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 252 ( $M+H^+$ , 100)。

【0864】

b) 5-エチル-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-2-イルアミン

DME 5ml中の5-エチル-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニ

ルピリミジン-2-イルアミン100mg (0.40mmol) の圧力管中の攪拌した懸濁液に、2-ピリジルエチルメルカプタン230mg (1.65mmol) 及びDBU 0.18ml (1.19mmol) を加え、混合物を90℃で16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／1）に付し、続いてエーテルで混練して、5-エチル-4-フラン-2-イル-6-（2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル）ピリミジン-2-イルアミン25mg (19%) をベージュ色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 327 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0865】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0866】

## 実施例366

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-（イソキノリン-3-イル-メトキシ）-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、イソキノリン-3-イル-メタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 344 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0867】

## 実施例367

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔（イソキノリン-3-イル-メチル）-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-イソキノリン-3-イル-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 343 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0868】

## 実施例368

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔（3-メチル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ

リミジン-5-カルボニトリル、C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

【0869】

実施例369

2-アミノ-4-フェニル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 334 ( $M+H^+$ , 100)。

【0870】

実施例370

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 340 ( $M+H^+$ , 100)。

【0871】

実施例350と同様にして下記を得た：

【0872】

実施例371

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及び2-ピコリルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 292 ( $M+H^+$ , 100)。

【0873】

実施例372

2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2, 2-ジシアノー1-メチルスルファニルビニルシアナミドナトリウム塩  
 Kristinsson及びKristiansen (ヨーロッパ特許EP 244 360) の方法に従って、  
 エタノール500ml中のN-シアノイミド-S, S-ジメチルカルボナート39.0g (267mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、マロニトリル17.6g (267mmol) 及びナトリウムエチレート溶液 (エタノール中2.67M) 100ml (267mmol) を加え、攪拌を室温で14時間続けた。得られた結晶を濾過により回収して、2, 2-ジシアノー1-メチルスルファニルビニルシアナミドナトリウム塩24.0g (48%) を白色の結晶質固体として得た。母液を濃縮し、続いてエーテルで混練して、更に23.0g (46%) を得た。ES-MS  $m/e$  (%): 163 ( $M^+$ , 100)。

## 【0874】

b) 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

Kristinsson及びKristiansen (ヨーロッパ特許EP 244 360) の方法の変形に従って、2, 2-ジシアノー1-メチルスルファニルビニルシアナミドナトリウム塩15.0g (80.6mmol) を4Mエーテル性塩化水素400ml中に0℃で懸濁し、混合物を室温で48時間攪拌した。次に混合物を0℃に冷却し、氷水200mlを加えた。得られた結晶を濾過により回収し、水 (約500ml) で洗浄水に塩素イオンがなくなるまで洗浄し、最後に冷エーテル100mlで洗浄して、14.4g (89%) を淡黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 203 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 38), 201 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【0875】

c) 2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

トルエン10ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル0.50g (2.49mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した懸濁液に、p-フルオロベンゼンボロン酸384mg (2.74mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)288mg (0.25mmol) 及び無水炭酸カリウム638mg (4.98mmol) を加えた。反応混合物を還流



下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（1/1酢酸エチル/ヘキサン）に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-（4-フルオロフェニル）-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 350mg（54%）を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$ （%）：260 ( $M^+$ , 37), 259 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0876】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0877】

#### 実施例373

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-（4-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ）-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、（4-メチル-ピリジン-2-イル）メタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$ （%）：308 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0878】

#### 実施例374

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-（4-ビニル-ベンジルアミノ）-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ビニルベンジルアミン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$ （%）：318 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0879】

#### 実施例375

2-アミノ-4-（4-エチルベンジルアミノ）-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール10ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-（4-ビニルベンジルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル 50mg（0.16mmol）の溶液をへら先の10%パラジウム-炭素と共に水素1atm下、室温で16時間攪拌

した。濾過により触媒を除去した後、反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、続いてエーテル／ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-（4-エチルベンジルアミノ）-6-フラン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル 12mg（24%）を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$ （%）：320（ $M+H^+$ ，100）。

#### 【0880】

実施例350と同様にして、下記を得た。

#### 【0881】

##### 実施例376

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔（ピリジン-2-イル-メチル）-アミノ〕-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及びC-（3-メチル-ピリジン-2-イル）-メチルアミンから。ES-MS  $m/e$ （%）：306（ $M+H^+$ ，100）。

#### 【0882】

##### 実施例377

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-〔（5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル）-アミノ〕-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及びC-（5-メチル-ピリジン-2-イル）-メチルアミンから。ES-MS  $m/e$ （%）：328（ $M+Na^+$ ，30），306（ $M+H^+$ ，100）。

#### 【0883】

##### 実施例378

2，6-ジアミノ-4-フラン-2-イルニコチノニトリル及び6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1，2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル

Elnagdi及びErian（Arch. Pharm. 1991，324，853-858）の方法に従って、ジオキサン50ml中の（E又はZ）-3-アミノ-3-フラン-2-イルアクリロ

ニトリル 5.00 g (37.3 mmol) の室温で攪拌した溶液に、2-シアノチオアセトアミド 7.46 g (74.5 mmol) を加え、反応混合物を還流下、72時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1／1、次に酢酸エチル）に付して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 1.40 g (17%) を橙色の結晶質固体として、ES-MS  $m/e$  (%): 218 ( $M+H^+$ , 100)、2, 6-ジアミノ-4-フラン-2-イルニコチノニトリル 0.46 g (6%) を橙色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 201 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0884】

##### 実施例 379

6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ニコチノニトリル

エタノール 3.4 ml 中の 6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 100 mg (0.46 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムエチラート溶液（エタノール中 2.67 M）0.60 ml (1.60 mmol) 及び 2-(2-ブロモエチル)ピリジン臭化水素酸塩 368 mg (1.38 mmol) を加え、反応混合物を還流下、1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテルで混練して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ニコチノニトリル 112 mg (76%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 323 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0885】

##### 実施例 380

6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メチルスルファニルニコチノニトリル

メタノール 3 ml 中の 6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-チオキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル 150 mg (0.69 mmol) の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液（エタノール中 5.4 M）0.13 ml (0.69 mmol) 及びヨウ化メチル 0.04 ml (0.69 mmol) を加え、反応混合物

を室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンと水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をエーテルで混練して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メチルスルファニルニコチノニトリル 113mg (71%) を褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 232 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0886】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0887】

##### 実施例381

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(6-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノール塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0888】

実施例372と同様にして下記を得た：

#### 【0889】

##### 実施例382

2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

トルエン中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、*m*-フルオロベンゼンボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び炭酸カリウムから。EI-MS  $m/e$  (%): 260 ( $M^+$ , 40), 259 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0890】

##### 実施例383

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチルピリジン-2-イルメトキシ)ニコチノニトリル

DME 5ml中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-アミノ-3-シアノ-2

ーフラン-2-イルピリジン-4-イルエステル 1.24 g (3.75 mmol) の  
 攪拌した溶液に、ナトリウム (3-メチルピリジン-2-イル) メチレート 0.  
 55 g (4.50 mmol) を加え、混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。次に反応  
 混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンと水に分配した。相を分離し、有機相を  
 硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エ  
 チル、次にメタノール/酢酸エチル 1/20) に付し、続いてエーテル/ヘキサ  
 ン/酢酸エチルで混練して、6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メ  
 チルピリジン-2-イルメトキシ) ニコチノニトリル 18 mg (2%) を白色の結  
 晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 329 ( $M+Na^+$ , 60), 307 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0891】

同様の方法により下記を得た。

## 【0892】

## 実施例 384

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)  
 )-ニコチノニトリル

DME 中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-アミノ-3-シアノ-2-フラ  
 ン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及びナトリウム 2-(ピリジン-2  
 -イル) エチレートから。ES-MS m/e (%): 329 ( $M+Na^+$ , 90), 307 ( $M+H^+$ , 100)

。

## 【0893】

実施例 372 と同様にして下記を得た：

## 【0894】

## 実施例 385

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチルスルファニル-ピリ  
 ミジン-5-カルボニトリル

トルエン中の 2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニル-ピリミジン  
 -5-カルボニトリル、o-フルオロベンゼンボロン酸、テトラキス (トリフェ  
 ニルホスフィン) パラジウム (0) 及び炭酸カリウムから。ES-MS m/e (%): 26  
 1 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0895】

## 実施例386

2-アリルスルファニル-6-アミノ-4-フラン-2-イル-ピリジン-3,  
5-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

## 【0896】

## 実施例387

6-メチル-5-ニトロ-N2, N4-ジフェニル-ピリミジン-2, 4-ジア  
ミン

この化合物は、化学文献で既に知られている。

## 【0897】

## 実施例388

(4, 6-ジフェニル-ピリミジン-2-イル) - (4-メトキシフェニル)  
-アミン

この化合物は、化学文献で既に知られている。

## 【0898】

## 実施例389

2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフエン-2-イル-ピリジン  
-3, 5-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

## 【0899】

## 実施例390

2-アリルスルファニル-6-アミノ-4-チオフエン-2-イル-ピリジン-  
3, 5-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

## 【0900】

## 実施例391

2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-チオフエン-2-イル-ピリジン-  
3, 5-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0901】

実施例392

2-アミノ-5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メルカプト-チオニコチンアミド

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0902】

実施例393

2'-アミノ-6'-エトキシ-[3, 4']ビピリジニル-3', 5'-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0903】

実施例394

2-アミノ-6-プロポキシ-[4, 4']ビピリジニル-3, 5-ジカルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0904】

実施例395

2-アミノ-6-フラン-2-イル-5-メチル-ピリミジン-4-オール

この化合物の調製は既に実施例340に記載されている。

【0905】

実施例396

4-フラン-2-イル-5-メチル-ピリミジン-2-イル-アミン

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0906】

実施例397

2, 4-ジアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

この化合物は、化学文献で既に知られている。

【0907】

## 実施例398

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロピルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロペニルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 30ml中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-チオフェン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル 1.00 g (4.03 mmol) の攪拌した懸濁液に、4-イソプロペニルベンジルアミン塩酸塩 1.48 g (8.06 mmol) 及び及び DBU 1.50 ml (10.1 mmol) を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に水100mlを加え、得られた結晶を濾過により回収して、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロペニルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 200 mg (15%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0908】

b) 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロピルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

エタノール15mlとジオキサン15ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロペニルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 200 mg (0.60 mmol) の溶液を、へら先の10%パラジウム-炭素と共に水素1 atm下、室温で16時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、反応混合物を真空下で濃縮した。HPLCによって、2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-イソプロピルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 2 mg (1%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 334 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0909】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0910】

## 実施例399

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル



DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3-ピコリルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 293 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0911】

## 実施例400

2-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 397 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 30), 395 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【0912】

## 実施例401

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0913】

## 実施例402

2-アミノ-4-〔(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0914】

## 実施例403

2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル

ーエチルスルファニル)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ー(3ーフルオロフェニル)ー6ーメタンスルフィニルーピリミジンー5ーカルボニトリル、2ーメルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 352 ( $M+H^+$ , 100)。

【0915】

実施例404

2ーアミノー4ー(4ーフルオロフェニル)ー6ー(2ーピリジンー2ーイルーエトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ー(4ーフルオロフェニル)ー6ーメタンスルフィニルーピリミジンー5ーカルボニトリル、(2ーピリジル)エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

【0916】

実施例405

2ーアミノー4ー(3ーフルオロフェニル)ー6ー(2ーピリジンー2ーイルーエトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ー(3ーフルオロフェニル)ー6ーメタンスルフィニルーピリミジンー5ーカルボニトリル、(2ーピリジル)エタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

【0917】

実施例406

2ーアミノー4ー(4ーフルオロフェニル)ー6ー(2ーピリジンー2ーイルーエチルスルファニル)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ー(4ーフルオロフェニル)ー6ーメタンスルフィニルーピリミジンー5ーカルボニトリル、2ーメルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 352 ( $M+H^+$ , 100)。

【0918】

実施例407

2ーアミノー4ー(2ーフルオロフェニル)ー6ーオキソー1, 6ージヒドローピリミジンー5ーカルボニトリル

ジクロロメタン中の2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メタン  
スルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び水から。ES-MS  $m/e$  (%)  
: 231 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0919】

##### 実施例408

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル  
-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メタンスル  
フィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、(2-ピリジル)エタノール及びD  
BUから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0920】

##### 実施例409

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル  
-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メタンスル  
フィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及び  
DBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 352 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0921】

##### 実施例410

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-[(ピリジン-2-イル  
メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メタンスル  
フィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-ピコリルアミンから。ES-MS  
 $m/e$  (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0922】

##### 実施例411

6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-[(ピリジン-2-イルメチル)アミ  
ノ]ニコチノニトリル

a) 6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メタンスルフィニルニコチノニト

リル

ジクロロメタン10ml中の6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メチルスルファニルニコチノニトリル600mg (2.59mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン1.36g (5.19mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。得られた結晶を濾過により回収し、ジクロロメタンで洗浄して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メタンスルフィニルニコチノニトリル500mg (78%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 247 ( $M^+$ , 26), 230 (12), 201 (100), 184 (24), 172 (27), 156 (28), 129 (24), 102 (13)。

#### 【0923】

b) 6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ニコチノニトリル

DME 10ml中の6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-メタンスルフィニルニコチノニトリル250mg (1.01mmol)の攪拌した懸濁液に、2-ピコリルアミン0.41ml (4.04mmol)を加え、混合物を100℃で16時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水とジクロロメタンに分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、続いてエーテルで混練して、6-アミノ-4-フラン-2-イル-2-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]ニコチノニトリル100mg (34%)をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 292 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0924】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0925】

実施例412

2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-6-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-ピコリルアミンから。ES-MS

m/e (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

【0926】

実施例413

2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-ピコリルアミンから。ES-MS m/e (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

【0927】

実施例414

2-アミノ-4-(4-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

ベンゼン40ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル2.19g(10.9mmol)の室温で攪拌した懸濁液に、2-(4-メチルフラン-2-イル)ベンゾ[1,3,2]ジオキサボロール2.40g(12.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)252mg(0.22mmol)及び2M炭酸ナトリウム水溶液11ml(22.0mmol)を加えた。反応混合物を90℃で16時間加熱し、次に真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/3酢酸エチル/ヘキサン、次に1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2-アミノ-4-(4-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.26g(47%)を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 246 ( $M^+$ , 61), 245 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0928】

実施例199と同様にして、下記を得た。

【0929】

実施例415

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 407 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 30), 405 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

### 【0930】

#### 実施例416

4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)ピリミジン-2-イルアミン

a) 4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン

ジクロロメタン150ml中の4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イルアミン3.00g (14.5mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン7.56g (29.0mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。得られた結晶を濾過により回収し、ジクロロメタンで洗浄して、4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン2.92g (90%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 223 ( $M^+$ , 50), 177 (32), 160 (25), 148 (23), 118 (100), 90 (23), 63 (24)。

### 【0931】

b) 4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)ピリミジン-2-イルアミン

DME 20ml中の4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニルピリミジン-2-イルアミン500mg (2.24mmol)の攪拌した懸濁液に、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン0.50ml (4.48mmol)及びDBU 0.84ml (5.60mmol)を加え、混合物を100℃で72時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水とジクロロメタンに分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し、続いてエーテルで混練して、4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)ピリミジン-2-イルアミン220mg (35%)を白色の結晶質

固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 283 ( $M+H^+$ , 100)。

【0932】

同様の方法により下記を得た。

【0933】

実施例417

4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-  
-ピリミジン-2-イル-アミン

DME中の4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-  
-イル-アミン、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 299 ( $M+H^+$ , 100), 194 (98), 106 (70)。

【0934】

実施例199と同様にして下記を得た：

【0935】

実施例418

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-  
-メチル)-アミノ]-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-  
-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メチル-フラン-  
-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-3-クロ  
ロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 411 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 45), 409 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

【0936】

実施例419

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-トリフルオロメチル-ピリジ  
ン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル及びC-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-  
2-イル)-メチルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 361 ( $M+H^+$ , 100)。

【0937】

実施例350と同様にして下記を得た：

【0938】

実施例420

6-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-2-フラン-2-イル-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル、2-アミノメチル-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 396 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 40), 394 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

【0939】

実施例421

6-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-2-フラン-2-イル-ニコチノニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸6-アミノ-3-シアノ-2-フラン-2-イル-ピリジン-4-イルエステル及び4-アミノベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 306 ( $M+H^+$ , 100)。

【0940】

実施例199と同様にして下記を得た：

【0941】

実施例422

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(4-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ピリジル)エチルメルカプタン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

【0942】

実施例423

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル



DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(4-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0943】

実施例207と同様にして下記を得た：

## 【0944】

## 実施例424

2-アミノ-4-イソオキサゾール-5-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

THF中、アセトニトリル及びブチルリチウムを用いてイソオキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルから。次いでDMSO中、水素化ナトリウム、二硫化炭素及びヨウ化メチルで処理。次いでDMF中、グアニジン硝酸塩とトリエチルアミンで処理。EI-MS  $m/e$  (%): 233 ( $M^+$ , 45), 206 ( $[M-HCN]^+$ , 100), 151 (33)。

## 【0945】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【0946】

## 実施例425

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-(4-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(4-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及び2-アミノメチル-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから。ES-MS  $m/e$  (%): 411 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 35), 409 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【0947】

## 実施例426

2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

酢酸10ml中の2, 2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニルシアナミドナトリウム塩1.00g (5.37mmol)の5℃で攪拌した懸濁液に、臭化水素酸溶液(酢酸中33%)10mlを滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。次に混合物を氷水100mlに注いだ。得られた結晶を濾過により回収し、水(約500ml)で洗淨水に臭素イオンがなくなるまで洗淨した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/4)に付して、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.09g (83%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 246 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 93), 244 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 94), 165 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 100)。

【0948】

b) 2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン10ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル300mg (1.22mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、(1-エトキシビニル)トリブチルスタンナン0.41ml (1.22mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド86mg (0.12mmol)を加えた。反応混合物を還流下、16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル2gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン、次に1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル140mg (48%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 236 ( $M^+$ , 17), 221 ( $[M-\text{CH}_3]^+$ , 61), 207 ( $[M-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 32), 192 ( $[M-\text{C}_3\text{H}_8]^+$ , 100)。

【0949】

実施例427

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

無水DMF 12ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル600mg (2.45mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン1.08g (2.94mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド86mg (0.12mmol) 及び酸化銅(II) 19.5mg (2.45mmol) を加えた。反応混合物を100℃で16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル2gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン、次に1/8酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル120mg (20%) をオフホワイト色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 243 ( $M^+$ , 95), 242 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【0950】

##### 実施例428

2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) トリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタンナン

無水THF 10ml中の2,3-ジヒドロフラン0.35ml (7.13mmol) のアルゴン下、-78℃で攪拌した溶液に、tert-ブチルリチウム溶液(ペンタン中1.5M) 4.7ml (7.2mmol) を加え、攪拌を-78℃で5分間、0℃で15分間続けた。次に反応混合物を-78℃に再冷却し、塩化トリブチルスズ1.92ml (7.13mmol) を滴下し、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物をエーテルと水に分配した。次に有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、トリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタンナン2.37g (93%) を黄色の液体として得て、それを更に精製しないで次の工程に使用した。EI-MS m/e (%): 303でクラスター化( $[M-C_4H_9]^+$ , 100)。

#### 【0951】

b) 2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

無水ジオキサン25ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル700mg (2.86mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、トリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタナン1.13g (3.14mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド281mg (0.40mmol) を加えた。反応混合物を100℃で18時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付して、2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル325mg (49%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 257 (M+Na<sup>+</sup>, 47), 235 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0952】

同様の方法により下記を得た。

#### 【0953】

##### 実施例429

2-アミノ-4-(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

THF中、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、tert-ブチルリチウム及びトリブチルスズクロリドから。次いでジオキサン中、2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリルとビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドで処理。ES-MS m/e (%): 271 (M+Na<sup>+</sup>, 39), 249 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 【0954】

実施例199と同様にして下記を得た：

#### 【0955】

##### 実施例430

2-アミノ-4-ピリジン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUか

ら。ES-MS  $m/e$  (%): 335 ( $M+H^+$ , 100)。

# 【0956】

## 実施例431

2-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

トルエン10ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル250mg (1.02mmol)の室温で攪拌した溶液に、2-メトキシベンゼンボロン酸310mg (2.04mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)118mg (0.10mmol)及び炭酸カリウム262mg (2.04mmol)を加えた。反応混合物を100℃で16時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/4、次に酢酸エチル/ヘキサン1/2)に付し、続いてヘキサンで混練して、2-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル80mg (29%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 272 ( $M^+$ , 32), 257 ( $[M-CH_3]^+$ , 100), 241 (17)。

# 【0957】

## 実施例432

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピラゾール-1-イルピリミジン-5-カルボニトリル

ジグリム15ml中のピラゾール500mg (7.34mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、水素化カリウム(油中35%分散物)0.90ml (7.34mmol)を加え、反応混合物を60℃で2時間加熱した。次に2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.50g (6.12mmol)を加え、反応混合物を60℃で16時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル2gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/3)に付して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピラゾール-1-イルピリミジン-5-カルボニトリル390mg (27%)を白色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 232 ( $M^+$ , 61), 2

31 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【0958】

実施例433

2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン16ml中の2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル200mg (0.85mmol)の攪拌した懸濁液に、ナトリウム 2-ピリジン-2-イルエタンチオラート546mg (3.38mmol)を加え、混合物を100℃で1時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで混練した。結晶を濾過により除去し、母液を真空下で濃縮した。次に残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ、結晶をHPLCで更に精製して、2-アミノ-4-(1-エトキシビニル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル4.0mg (1%)をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 328 ( $M+H^+$ , 100)。

【0959】

実施例434

N-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)ベンズアミド

Rudorf及びAugustin (J. Prakt. Chem. 1978, 320, 576)の方法に従って、DMF 5ml中の2-(フラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル250mg (1.04mmol)、N-(アミノイミノメチル)ベンズアミド205mg (1.25mmol)及びトリエチルアミン0.36ml (2.61mmol)の溶液を還流下、6時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(ヘキサン、次に酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付して、N-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)ベンズアミド199mg (57%)をオフホワイト色の無定形固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+Na^+$ , 36), 337 ( $M+H^+$

<sup>+</sup>, 100)。

# 【0960】

実施例199と同様にして、下記を得た。

# 【0961】

## 実施例435

2-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(2-メトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 364 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

# 【0962】

## 実施例436

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチルベンジルアミノ)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3, 4-ジメチルベンジルアミンから。ES-MS m/e (%): 331 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

# 【0963】

## 実施例437

N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミド

DME中のN-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-2-イル)-ベンズアミド、2-ピリジルエチルメルカプタン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 428 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

# 【0964】

## 実施例438

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン65ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリ

ミジン-5-カルボニトリル 2.45 g (10.0 mmol) の室温で攪拌した懸濁液に、3-ピリジンボロン酸 2.18 g (20.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 1.15 g (1.00 mmol) 及び 2M炭酸ナトリウム水溶液 20 ml (40.0 mmol) を加えた。反応混合物を還流下、48時間加熱し、次に真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/4酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピリジン-3-イルピリミジン-5-カルボニトリル 460 mg (20%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 243 ( $M^+$ , 100), 242 ( $[M-H]^+$ , 70)。

## 【0965】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【0966】

## 実施例439

2-アミノ-4-ピリジン-3-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ピリジルエチルメルカプタン及びDBUから。EI-MS m/e (%): 334 ( $M^+$ , 35), 333 ( $[M-H]^+$ , 100), 138 (52), 106 (33)。

## 【0967】

## 実施例440

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS m/e (%): 303 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0968】

## 実施例441

2-アミノ-4-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル



DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS m/e (%): 332 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0969】

##### 実施例442

2-アミノ-4-ピリジン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-トリフルオロメチルベンジルアミンから。ES-MS m/e (%): 371 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0970】

##### 実施例443

2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ピリジルエチルメルカプタン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 324 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0971】

##### 実施例444

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3, 4-ジメチルベンジルアミンから。ES-MS m/e (%): 320 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0972】

##### 実施例445

2-アミノ-4-ピリジン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-

ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS m/e (%): 304 ( $M^+$ , 100), 275 (33), 197 (50), 92 (30), 65 (34)。

### 【0973】

#### 実施例446

2-アミノ-4-ピリジン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 319 ( $M+H^+$ , 100)。

### 【0974】

#### 実施例447

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-オキサゾール-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-トリブチルスタンナニルオキサゾール

無水THF 25ml中のオキサゾール1.00g (14.5mmol)のアルゴン下、-78℃で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6M) 9.14ml (14.6mmol)を加え、攪拌を-78℃で30分間続けた。次に塩化トリブチルスズ3.91ml (14.5mmol)を滴下し、攪拌を-78℃で15分間、室温で1時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をヘキサン50mlに再懸濁した。不溶リチウム塩を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮して、2-トリブチルスタンナニルオキサゾール4.90g (95%)を明黄色の液体として得て、それを更に精製しないで次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 7.84 (1H, s), 7.18 (1H, s), 1.67-1.53 (6H, m), 1.42-1.29 (6H, m), 1.20 (6H, t, J = 8 Hz), 0.89 (9H, t, J = 7 Hz)。

### 【0975】

b) 2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-オキサゾール-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

無水DMF 50ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピ

リミジン-5-カルボニトリル 2.37 g (9.67 mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、2-トリブチルスタナニルオキサゾール 4.50 g (12.6 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 889 mg (0.97 mmol)、トリフェニルアルシン 1.48 g (4.84 mmol) 及びヨウ化銅(I) 185 mg (0.97 mmol) を加えた。反応混合物を 95℃ で 48 時間加熱し、次に室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1/1、続いて酢酸エチル)に付して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-オキサゾール-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル 182 mg (7%) を黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 234 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0976】

実施例 199 と同様にして、下記を得た。

## 【0977】

## 実施例 448

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 中の 2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及び DBU から。ES-MS  $m/e$  (%): 408 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 25), 406 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【0978】

## 実施例 449

2-アミノ-4-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 中の 2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3,5-ジメチル-2-ピリジンメタノール及び DBU から。EI-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M^+$ , 100), 303 (34), 120 (31)。

## 【0979】

## 実施例450

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 292 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0980】

## 実施例451

2-アミノ-4-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-フェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【0981】

## 実施例452

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-アミノメチル-3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 397 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 25), 395 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【0982】

## 実施例453

2-アミノ-4-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-メチル-2-ピリジンメタノール及びD

B Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 319 ( $M+H^+$ , 100)。

【0983】

実施例454

2-アミノ-4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、5-メチル-2-ピリジンメタノール及びD B Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 319 ( $M+H^+$ , 100)。

【0984】

実施例455

2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド

Bellら (J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 41) の方法に従って、5℃に冷却した二つ首フラスコ中でオキシ塩化リン97.0ml (1.06ml) に、DMF 32.5ml (0.42mol) を攪拌しながら滴下した。混合物を室温に温め、次に2-アミノ-4,6-ジヒドロキシピリミジン25.0g (0.20mol) を30分間かけて少量ずつ加えた。次に反応混合物を100℃で4.5時間加熱し、その後、10℃に冷却した水に注意深く注ぎ、室温で一晩放置した。得られた結晶を濾過により回収し、高温酢酸エチル4×450mlで抽出した。合わせた有機抽出物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル50mlで混練して、2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒド22.5g (60%) を橙色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 195 ( $M\{^{37}Cl, ^{37}Cl\}^+$ , 5), 194 ( $[M\{^{37}Cl, ^{37}Cl\}-H]^+$ , 12), 193 ( $M\{^{37}Cl, ^{35}Cl\}^+$ , 29), 192 ( $[M\{^{37}Cl, ^{35}Cl\}-H]^+$ , 70), 191 ( $M\{^{35}Cl, ^{35}Cl\}^+$ , 40), 190 ( $[M\{^{35}Cl, ^{35}Cl\}-H]^+$ , 100)。

【0985】

b) 2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒドオキシム

Bellら (J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 41) の方法に従って、室温で二つ首フラスコ中、酢酸3リットル中の2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-

5-カルバルデヒド 29.6 g (154 mmol) の溶液に、エタノール 2.3 リットル中のヒドロキシルアミン塩酸塩 11.8 g (170 mmol) の溶液を攪拌しながら滴下した。攪拌を室温で3時間続け、その間に結晶化が起きた。結晶を濾過により回収して、2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒドオキシム 26.8 g (84%) を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 209 ( $[M\{\text{}^{37}\text{Cl}, \text{}^{37}\text{Cl}\}-H]^-$ , 20), 207 ( $[M\{\text{}^{37}\text{Cl}, \text{}^{35}\text{Cl}\}-H]^-$ , 55), 205 ( $[M\{\text{}^{35}\text{Cl}, \text{}^{35}\text{Cl}\}-H]^-$ , 100)。

#### 【0986】

c) 2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

Bellら (J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 41) の方法に従って、塩化水素ガスを、酢酸 800 ml 中の 2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルバルデヒドオキシム 6.00 g (29.0 mmol) の溶液を通して 115℃ で2分間泡立てた。次に混合物を 115℃ で16時間攪拌し、その後、室温に冷却した。得られた結晶を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をエーテル 100 ml で混練して、2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 4.60 g (93%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 172 ( $[M\{\text{}^{37}\text{Cl}\}^+$ , 23), 170 ( $[M\{\text{}^{35}\text{Cl}\}^+$ , 71), 129 (53), 43 (100)。

#### 【0987】

d) 2-アミノ-6-オキソ-4-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10 ml 中の 2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 500 mg (2.93 mmol) の攪拌した懸濁液に、2-メルカプトエチルピリジン 0.61 g (4.40 mmol) 及び DBU 1.10 ml (7.33 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次に反応混合物を水と酢酸エチルに分配し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (ジクロロメタン、次にメタノール/ジクロロメタン 5/95) に付し、続いてエーテル/メタノールで混練して、2-アミノ-

6-オキソ-4-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 310mg (39%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 274 ( $M+H^+$ , 100)。

# 【0988】

e) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン 10ml 中の 2-アミノ-6-オキソ-4-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 300mg (1.10mmol) の攪拌した懸濁液に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン 0.49ml (2.20mmol) を加え、混合物を 30 分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.18ml (1.10mmol) を 0℃ で滴下し、攪拌を室温で 16 時間続けた。次に反応混合物をメタノール 5ml で希釈し、キーゼルゲル 2g を加え、混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-4-イルエステル 290mg (65%) を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 406 ( $M+H^+$ , 100)。

# 【0989】

f) 2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン 10ml と DMF 2ml 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-4-イルエステル 290mg (0.72mmol) のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、トリブチル (4,5-ジヒドロフラン-2-イル) スタンナン 283mg (0.79mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド 50mg (0.07mmol) を加えた。反応混合物を 100℃ で 1 時間加熱し、次に室温に冷却し、水と酢酸エチルに分配した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル、次に 5/95 メタノール/酢酸エチル) に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミ

ノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル 20mg (9%) を明褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 348 ( $M+Na^+$ , 30), 326 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0990】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【0991】

##### 実施例456

2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 294 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0992】

##### 実施例457

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチルベンジルアミノ)-6-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピリジン-3-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び3, 4-ジメチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 331 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0993】

##### 実施例458

2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0994】

##### 実施例459



2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及び4-トリフルオロメチルベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0995】

##### 実施例460

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(2-メトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(2-メトキシフェニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 332 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0996】

##### 実施例461

2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(3,4-ジメチルベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン10ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル200mg (1.17mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、トリブチル(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)スタナン463mg (1.29mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド82mg (0.12mmol)を加えた。反応混合物を100℃で16時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1、次に酢酸エチル、次に5/95メタノール/酢酸エチル)に付して、2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル65mg (27%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 205 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0997】

b) トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) ピリミジン-4-イルエステル

ジクロロメタン 10 ml 中の 2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル 300 mg (1.47 mmol) の攪拌した懸濁液に、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン 1.32 ml (5.88 mmol) を加え、混合物を 10 分間超音波処理した。次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.24 ml (1.47 mmol) を 0℃ で滴下し、攪拌を 0℃ で 1.5 時間続けた。次にキーゼルゲル 3 g を加え、混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、トリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) ピリミジン-4-イルエステル 40 mg (8%) をオフホワイト色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 337 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0998】

c) 2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(3, 4-ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10 ml 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-アミノ-5-シアノ-6-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) ピリミジン-4-イルエステル 250 mg (0.74 mmol) の攪拌した懸濁液に、3, 4-ジメチルベンジルアミン 0.20 g (1.49 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を水と酢酸エチルに分配し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、続いてエーテル/ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(3, 4-ジメチルベンジルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル 35 mg (15%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【0999】

同様の方法により下記を得た。

#### 【1000】

#### 実施例 462

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(4-トリフ

ルオロメチルーベンジルアミノ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2ーアミノー5ーシアノー6ー(4, 5ージヒドロフランー2ーイル)ーピリミジンー4ーイルエステル及び4ートリフルオロメチルーベンジルアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 362 ( $M+H^+$ , 100)。

【1001】

実施例463

2ーアミノー4ー(4, 5ージヒドロフランー2ーイル)ー6ー(2ーフェニルアミノーエチルアミノ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2ーアミノー5ーシアノー6ー(4, 5ージヒドロフランー2ーイル)ーピリミジンー4ーイルエステル及びNーフェニルエチレンジアミンから。ES-MS  $m/e$  (%): 323 ( $M+H^+$ , 100)。

【1002】

実施例464

2ーアミノー4ー(4, 5ージヒドロフランー2ーイル)ー6ー[(4ーメチルーピリジンー2ーイルメチル)ーアミノ]ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中のトリフルオロメタンスルホン酸2ーアミノー5ーシアノー6ー(4, 5ージヒドロフランー2ーイル)ーピリミジンー4ーイルエステル、Cー(4ーメチルーピリジンー2ーイル)ーメチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 309 ( $M+H^+$ , 100)。

【1003】

実施例199と同様にして下記を得た：

【1004】

実施例465

2ーアミノー4ー(5ーメチルーフランー2ーイル)ー6ー(3ーメチルーピリジンー2ーイルメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル

DME中の2ーアミノー4ーメタンスルフィニルー6ー(5ーメチルーフランー2ーイル)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、3ーメチルー2ーピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

【1005】

## 実施例466

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンサルフィニル-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、3, 5-ジメチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 336 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1006】

## 実施例467

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 3-(5-ブロモフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル

還流冷却器を備えた二つ首フラスコ中の水素化ナトリウム1.95g (48.8mmol、鉱油中60%分散物)にTHF 30mlを滴下し、次に混合物を還流するまで加熱した。無水THF 20ml中のアセトニトリル6.4ml (122mmol)及び5-ブロモフラン-2-カルボン酸メチルエステル5.00g (24.4mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を還流下、5時間加熱した。次に反応混合物を1M塩酸の急速に攪拌した溶液に0℃でカニューレにより加えた。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン2/3)に付して、3-(5-ブロモフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル3.90g (75%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 215 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 27), 213 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 28), 175 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-\text{CH}_2\text{CN}]^+$ , 100), 173 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-\text{CH}_2\text{CN}]^+$ , 100), 38 (59)。

## 【1007】

b) 2-(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329)の方法に従って、無水DMSO 25ml中の3-(5-ブロモフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル3.02g (14.1mmol)の溶液を、DMSO 25ml中の

水素化ナトリウム 1.13 g (28.3 mmol、鉱油中60%分散物)の撹拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素 0.85 ml (14.1 mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を2間続け、その後、ヨウ化メチル 1.8 ml (28.3 mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、撹拌を更に16時間続けた。次に反応混合物を氷冷水1リットルに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル 2.91 g (65%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 319 ( $M\{^{81}\text{Br}\}^+$ , 10), 317 ( $M\{^{79}\text{Br}\}^+$ , 10), 304 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-\text{CH}_3]^+$ , 30), 302 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-\text{CH}_3]^+$ , 45), 238 ( $[M-\text{Br}]^+$ , 100), 223 (26), 210 (38), 195 (29), 175 (76), 173 (79), 95 (39), 38 (36)。

#### 【1008】

c) 2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル

グアニジン炭酸塩 1.97 g (10.9 mmol)をDMF 20 ml中の水素化ナトリウム 0.36 g (9.11 mmol、鉱油中60%分散物)の撹拌した懸濁液にアルゴン下、室温で少量ずつ加え、撹拌を40℃で30分間続けた。次にDMF 10 ml中の2-(5-ブロモフラン-2-カルボニル)-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル 2.90 g (9.11 mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を100℃で30分間加熱した。次に反応混合物を氷水700 mlに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(5-メチルスルファニルフラン-2-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル 1.01 g (40%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 279 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1009】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【1010】

実施例468

2-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-  
-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(2-メトキシフェ  
ニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリ  
ジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 348 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1011】

##### 実施例469

2-アミノ-4-(2-メトキシフェニル)-6-(ピリジン-2-イル-メ  
トキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(2-メトキシフェ  
ニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン  
及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 334 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1012】

##### 実施例470

2-アミノ-4-ベンゾフラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジ  
ン-5-カルボニトリル

トルエン35ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミ  
ジン-5-カルボニトリル1.21g (4.94mmol)の室温で攪拌した懸濁液  
に、ベンゾ[b]フラン-2-ボロン酸1.60g (9.88mmol)、テトラキ  
ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.57g (0.49mmol)及  
び炭酸カリウム1.27g (9.88mmol)を加えた。反応混合物を100℃で  
16時間加熱し、次に真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(2/3酢酸エチ  
ル/ヘキサン)に付して、2-アミノ-4-ベンゾフラン-2-イル-6-メチ  
ルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル178mg (13%)を黄色の結  
晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 283 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1013】

##### 実施例471

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピ  
リミジン-5-カルボニトリル

DMF 8ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.96g (8.46mmol)の攪拌した溶液に、DMF 7ml中のN-ブロモスクシンイミド1.58g (8.88mmol)の溶液を滴下し、攪拌を室温で1時間続けた。次に反応混合物を氷水500mlに注ぎ、得られた結晶を濾過により回収し、水、次にエーテルで洗浄して、2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル2.50g (95%)を明褐色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 311 ( $[M\{^{81}\text{Br}\}-H]^-$ , 100), 309 ( $[M\{^{79}\text{Br}\}-H]^-$ , 95)。

#### 【1014】

##### 実施例472

2-アミノ-4-(5-メトキシフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル493mg (1.58mmol)の攪拌した溶液に、ナトリウムメチラート溶液(メタノール中5.4M)2.1ml (11.3mmol)を加え、混合物を50℃で1時間加熱した。次に反応混合物を氷水100mlに注ぎ、得られた沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1)に付して、2-アミノ-4-(5-メトキシフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル363mg (87%)を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 262 ( $M^+$ , 100)。

#### 【1015】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【1016】

##### 実施例473

2-アミノ-4-ベンゾフラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ベンゾフラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDB

Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 374 ( $M+H^+$ , 100)。

【1017】

実施例474

2-アミノ-4-(3-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-6-ピラゾール-1-イルピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イルピリミジン-5-カルボニトリル、3-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

【1018】

実施例475

5-(2-アミノ-5-シアノ-6-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボン酸エチルエステル

DMF 15ml中の2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.17g (3.74mmol)の室温で攪拌した溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)343mg (0.37mmol)及びトリフェニルアルシン287mg (0.94mmol)を加えた。一酸化炭素を、反応混合物を通して10分間泡立て、次にトリエチルアミン2.61ml (18.7mmol)及びエタノール10.9ml (187mmol)を加えた。次に反応混合物を一酸化炭素雰囲気下(バルーン)、90℃で16時間加熱した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/1酢酸エチル/ヘキサン、次に酢酸エチル)に付して、5-(2-アミノ-5-シアノ-6-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボン酸エチルエステル70mg (6%)を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 304 ( $M^+$ , 95), 303 ( $[M-H]^+$ , 100), 275 (32), 259 (93), 231 (72), 202 (32)。

【1019】

実施例476

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル



DMF 12ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 2.03g (8.73mmol)の攪拌した溶液に、N-クロロスクシンイミド 1.22g (9.16mmol)を加え、攪拌を50℃で2時間続けた。次に反応混合物を氷水500mlに注ぎ、得られた結晶を濾過により回収し、水、次にエーテルで洗浄して、2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 2.19g (94%)を明褐色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 268 ( $M\{\text{}^{37}\text{Cl}\}^+$ , 22), 267 ( $[M\{\text{}^{37}\text{Cl}\}-H]^+$ , 42), 266 ( $M\{\text{}^{35}\text{Cl}\}^+$ , 64), 265 ( $[M\{\text{}^{35}\text{Cl}\}-H]^+$ , 100), 231 ( $[M-Cl]^+$ , 37)。

## 【1020】

実施例326と同様にして、下記を得た。

## 【1021】

## 実施例477

2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、2-ピコリルクロリド塩酸塩及び炭酸セシウムから。ES-MS m/e (%): 296 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1022】

実施例476と同様にして下記を得た：

## 【1023】

## 実施例478

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS m/e (%): 360 ( $M\{\text{}^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 45), 358 ( $M\{\text{}^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

## 【1024】

## 実施例479

2-アミノ-4-クロロ-6-(3-メチルピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル

ジクロロメタン6mlとDMF 20ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル2.00g (9.97mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン5.21g (19.9mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテル/ジクロロメタンから再結晶させて、2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル1.50g (69%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 239 ( $M+Na^+$ , 45), 234 ( $M+NH_4^+$ , 55), 217 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1025】

b) 2-アミノ-4-クロロ-6-(3-メチルピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 1ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル50mg (0.23mmol)の攪拌した懸濁液に、3-メチル-2-ピリジンメタノール28mg (0.23mmol)及びDBU 52 $\mu$ l (0.35mmol)を加え、攪拌を室温で30分間続けた。次に水5mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、エーテルで洗浄して、2-アミノ-4-クロロ-6-(3-メチルピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル22mg (35%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 278 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 35), 276 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

## 【1026】

実施例199と同様にして、下記を得た。

## 【1027】

## 実施例480

2-アミノ-4-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-ピラゾ

ールー1-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イルーピリミジン-5-カルボニトリル、5-メチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 308 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1028】

##### 実施例481

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-ピラゾール-1-イルーピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イルーピリミジン-5-カルボニトリル、3, 5-ジメチル-2-ピリジンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 322 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1029】

##### 実施例482

2-アミノ-4, 6-ビス(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル500mg (2.31mmol)の攪拌した懸濁液に、2-メルカプトエチルピリジン482mg (3.46mmol)及びDBU 0.88ml (5.77mmol)を加え、攪拌を室温で1時間続けた。次に水50mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、酢酸エチルで洗浄して、2-アミノ-4, 6-ビス(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル300mg (33%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 395 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1030】

実施例471と同様にして、下記を得た。

#### 【1031】

##### 実施例483

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS m/e (%): 404 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 98), 402 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

### 【1032】

#### 実施例484

2-アミノ-4-クロロ-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニルピリミジン-5-カルボニトリル1.00g (4.62mmol)の攪拌した懸濁液に、2-メルカプトエチルピリジン642mg (4.62mmol)及びDBU 1.05ml (6.92mmol)を加え、攪拌を室温で1時間続けた。次に水50mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、エーテルで洗浄した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1、次に酢酸エチル)に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-クロロ-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル300mg (22%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 294 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 292 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

### 【1033】

#### 実施例485

2-アミノ-4-[5-(1-エトキシビニル)フラン-2-イル]-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

ジオキサン15ml中の2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル492mg (1.58mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、(1-エトキシビニル)トリブチルスタンナン0.59ml (1.74mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド111mg (0.16mmol)を加えた。反応混合物を100℃で18時間加熱し、次に室温に冷却し、キーゼルゲル2gを加え、混合物を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(1/2酢酸エチル/ヘキサン、次に1/1酢酸エチル/ヘキサン、次に酢酸エチル)に付し、続いてエーテル

で混練して、2-アミノ-4-[5-(1-エトキシビニル)フラン-2-イル]-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 304 mg (6.4%) をオフホワイト色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 302 ( $M^+$ , 88), 273 ( $[M-C_2H_5]^+$ , 100), 243 (43), 231 (52)。

#### 【1034】

##### 実施例486

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 1.00 g (4.08 mmol) の攪拌した懸濁液に、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン 0.33 ml (4.08 mmol) 及び DBU 0.62 ml (4.08 mmol) を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に水 50 ml を加え、得られた結晶を濾過により回収した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル 180 mg (16%) を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 273 ( $M^+$ , 100), 258 (89), 108 (63), 92 (95), 65 (70), 39 (36)。

#### 【1035】

同様の方法により下記を得た。

#### 【1036】

##### 実施例487

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 273 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1037】

実施例484と同様にして下記を得た：

#### 【1038】

## 実施例488

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-クロロ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 262 ( $M\{^{37}Cl\}^+$ , 22), 260 ( $M\{^{35}Cl\}^+$ , 60), 91 (100)。

【1039】

## 実施例489

2-アミノ-4-クロロ-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 261 ( $M^+$ , 75), 184 (46), 108 (95), 92 (100), 65 (70), 39 (45)。

【1040】

## 実施例490

2-アミノ-4-フェノキシ-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

a) 2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-フェノキシピリミジン-5-カルボニトリル

DME 5ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル500mg (2.04mmol)の攪拌した懸濁液に、フェノール192mg (2.04mmol)及びDBU 0.31ml (2.04mmol)を加え、攪拌を室温で16時間続けた。次に水15mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、ヘキサンで混練して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-フェノキシピリミジン-5-カルボニトリル400mg (76%)を明黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 258 ( $M^+$ , 100)。

【1041】

b) 2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-フェノキシピリミジン-5-カ

## ルボニトリル

ジクロロメタン20ml中の2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-フェノキシピリミジン-5-カルボニトリル950mg (3.68mmol)の攪拌した懸濁液に、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン3.84g (14.7mmol)を加え、攪拌を室温で24時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテル/ヘキサンに再懸濁し、濾過して、2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-フェノキシピリミジン-5-カルボニトリル270mg (27%)を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 275 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1042】

c) 2-アミノ-4-フェノキシ-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-フェノキシピリミジン-5-カルボニトリル270mg (0.98mmol)の攪拌した懸濁液に、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン0.33ml (3.45mmol)及びDBU 0.22ml (1.48mmol)を加え、攪拌を室温で1時間続けた。次に水50mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、エーテルで洗浄して、2-アミノ-4-フェノキシ-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル40mg (13%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 320 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1043】

## 実施例491

2-アミノ-4,6-ビス(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル

DME 10ml中の2-アミノ-4-クロロ-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル130mg (0.50mmol)の攪拌した懸濁液に、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン0.17ml (1.74mmol)及びDBU 0.11ml (0.75mmol)を加え、攪拌を室温で1時間続けた。次に水50mlを加え、得られた結晶を濾過により回収し、エーテルで洗浄して、2-ア

ミノ-4, 6-ビス (ピリジン-2-イルメトキシ) ピリミジン-5-カルボニトリル 80mg (48%) を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 357 ( $M+Na^+$ , 40), 335 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1044】

実施例199と同様にして、下記を得た。

#### 【1045】

#### 実施例492

2-アミノ-4-〔(イソキノリン-3-イル-メチル)-アミノ]-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-イソキノリン-3-イル-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 343 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1046】

実施例493 2-アミノ-4-〔(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 307 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1047】

#### 実施例494

2-アミノ-4-〔(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 321 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1048】

実施例491と同様にして下記を得た：

#### 【1049】



## 実施例495

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-クロロ-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、ベンジルアルコール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 356 ( $M+Na^+$ , 50), 334 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1050】

## 実施例496

2-アミノ-4-(5-ブロモメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

四塩化炭素20ml中の2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル500mg (2.03mmol) のアルゴン下で攪拌した懸濁液に、N-ブロモスクシンイミド397mg (2.23mmol) 及び少量のへら先の過酸化ベンゾイルを加えた。攪拌を8時間続け、その間、反応混合物を500Wハロゲンランプで照射した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/1酢酸エチル/ヘキサン)に付し、続いてエーテルで混練して、2-アミノ-4-(5-ブロモメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル250mg (38%) を黄色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 326 ( $M\{^{81}Br\}^+$ , 5), 325 ( $[M\{^{81}Br\}-H]^+$ , 6), 324 ( $M\{^{79}Br\}^+$ , 5), 324 ( $[M\{^{79}Br\}-H]^+$ , 6), 245 ( $[M-Br]^+$ , 100)。

## 【1051】

## 実施例497

2-アミノ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

NMP 15ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル2.05g (8.36mmol) の攪拌した溶液に、炭酸セシウム3.00g (9.20mmol) 及び3-メチルピラゾール0.74ml (9.20mmol) を加え、混合物を70℃で16時間加熱した。次に反応混合物を氷

水400mlに注ぎ、得られた沈殿物を濾過により回収した。クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1／1、次に2／1）に付して、2-アミノ-4-（3-メチルピラゾール-1-イル）-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル230mg（11%）を白色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$ （%）：247（ $M+H^+$ ，100）。

#### 【1052】

同様の方法により下記を得た。

#### 【1053】

#### 実施例498

2-アミノ-4-（4-メチル-ピラゾール-1-イル）-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

NMP中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-メチル-ピラゾール及び炭酸セシウムから。EI-MS  $m/e$ （%）：246（ $M^+$ ，85），245（ $[M-H]^+$ ，100）。

#### 【1054】

実施例199と同様にして下記を得た：

#### 【1055】

#### 実施例499

2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-（ピリジン-3-イル-メトキシ）-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-ピリジンメタノール及びDBUから。EI-MS  $m/e$ （%）：293（ $M^+$ ，100），92（60），65（29），39（24）。

#### 【1056】

#### 実施例500

2-アミノ-4-ピラゾール-1-イル-6-〔（キノリン-2-イル-メチル）-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-キノリン-2-イル-メチルアミン塩

酸塩及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 343 ( $M+H^+$ , 100)。

【1057】

実施例501

2-アミノ-4-(イソキノリン-3-イル-メトキシ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、イソキノリン-3-イル-メタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 366 ( $M+Na^+$ , 60), 344 ( $M+H^+$ , 100)。

【1058】

実施例502

2-アミノ-4-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-ナフタレンメタノール及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 365 ( $M+Na^+$ , 100), 343 ( $M+H^+$ , 40)。

【1059】

実施例503

2-アミノ-4-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

水5mlとアセトン5ml中の2-アミノ-4-(5-ブロモメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル100mg (0.31mmol)の攪拌した懸濁液に、硝酸銀104mg (0.61mmol)を加え、攪拌を暗黒中、室温で16時間続けた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/1酢酸エチル/ヘキサン、次にアセトン)に付して、2-アミノ-4-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル28mg (35%)を橙色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 262 ( $M^+$ , 100), 261 ( $[M-H]^+$ , 90)。

## 【1060】

実施例497と同様にして、下記を得た。

## 【1061】

## 実施例504

2-アミノ-4-(4-ヨードピラゾール-1-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

NMP中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヨードピラゾール及び炭酸セシウムから。EI-MS  $m/e$  (%): 359 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1062】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【1063】

## 実施例505

2-アミノ-4-(4-メチルピラゾール-1-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(4-メチルピラゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1064】

## 実施例506

2-アミノ-4-(2-メチルベンジルアミノ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メチルベンジルアミン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 328 ( $M+Na^+$ , 35), 306 ( $M+H^+$ , 100)。

## 【1065】

## 実施例507

2-アミノ-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 338 ( $M+H^+$ , 100)。

【1066】

実施例497と同様にして下記を得た：

【1067】

実施例508

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

NMP中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3, 5-ジメチルピラゾール及び炭酸セシウムから。EI MS  $m/e$  (%): 259 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【1068】

実施例509

2-アミノ-4-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 3-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル

Turner及びJacks (J. Org. Chem. 1989, 54, 4229)の方法に従って、無水THF 50ml中のアセトニトリル11.4ml (216mmol)のアルゴン下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で攪拌した溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (THF中1M) 95.0ml (95.0mmol)を滴下し、攪拌を30分間続け、その後、THF 20ml中の5-メトキシメチルフラン-2-カルボン酸メチルエステル7.34g (43.1mmol)の溶液を滴下し、攪拌を続け、その間反応混合物を $-20^{\circ}\text{C}$ に2時間かけてゆっくりと温めた。次に反応混合物を1M塩酸の急速に攪拌した溶液に $0^{\circ}\text{C}$ でカニューレにより加えた。混合物をエーテルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、3-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル7.73g (99%)を橙色の結晶質固体とし

て得た。EI-MS  $m/e$  (%): 179 ( $M^+$ , 23), 148 ( $[M-OCH_3]^+$ , 40), 147 ( $[M-CH_3OH]^+$ , 44), 139 ( $[M-CH_2CN]^+$ , 45), 111 ( $[M-COCH_2CN]^+$ , 100)。

### 【1069】

b) 2-(5-メトキシメチルフラン-2-カルボニル)-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル

Rudorf及びAugustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329) の方法に従って、無水DMSO 15ml中の3-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリル1.00g (5.58mmol)の溶液を、DMSO 15ml中の水素化ナトリウム487mg (11.2mmol、鉱油中60%分散物)の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素0.34ml (5.58mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を2時間続け、その後、ヨウ化メチル0.70ml (11.2mmol)を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を更に16時間続けた。次に反応混合物を氷冷水200mlに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(5-メトキシメチルフラン-2-カルボニル)-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル1.12g (71%)を褐色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 283 ( $M^+$ , 7), 282 ( $[M-H]^+$ , 6), 268 ( $[M-CH_3]^+$ , 50), 266 ( $[M-OH]^+$ , 35), 252 ( $[M-OCH_3]^+$ , 21), 238 ( $[M-CH_2OCH_3]^+$ , 100), 139 (61)。

### 【1070】

c) 2-アミノ-4-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

Rudorf及びAugustin (J. Prakt. Chem. 1978, 320, 576) の方法に従って、DMF 20ml中の2-(5-メトキシメチルフラン-2-カルボニル)-3, 3-ビスメチルスルファニルアクリロニトリル1.00g (3.53mmol)、グアニジン硝酸塩0.52g (4.23mmol)及びトリエチルアミン1.23ml (8.83mmol)の溶液を還流下、3時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水300mlに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させ、エーテルで混練して、2-アミノ-4-(5-メトキシメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル50

2 mg (52%) を明黄色の固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 276 ( $M^+$ , 85), 274 ( $[M-H]^+$ , 23), 261 ( $[M-CH_3]^+$ , 20), 245 ( $[M-OCH_3]^+$ , 100), 111 (30)。

### 【1071】

#### 実施例 510

2-アミノ-4-(5-シアノフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

a) 5-シアノアセチルフラン-2-カルボニトリル

還流冷却器を備えた二つ首フラスコ中の水素化ナトリウム 1.67 g (41.7 mmol、鉱油中 60% 分散物) に THF 150 ml を滴下し、次に混合物を還流するまで加熱した。無水 THF 100 ml 中のアセトニトリル 11.0 ml (208 mmol) 及び 5-シアノフラン-2-カルボン酸メチルエステル 6.30 g (41.7 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物を還流下、4 時間加熱した。次に反応混合物を 1 M 塩酸の急速に攪拌した溶液に 0℃ でカニューレにより加えた。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1/1) に付して、5-シアノアセチルフラン-2-カルボニトリル 2.90 g (43%) を橙色の油状物として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 160 ( $M^+$ , 19), 120 ( $[M-CH_2CN]^+$ , 100)。

### 【1072】

b) 5-(2-シアノ-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロイル)フラン-2-カルボニトリル

Rudorf 及び Augustin (Phosphorus and Sulfur 1981, 9, 329) の方法に従って、無水 DMSO 10 ml 中の 5-シアノアセチルフラン-2-カルボニトリル 2.90 g (18.1 mmol) の溶液を、DMSO 10 ml 中の水素化ナトリウム 1.45 g (36.2 mmol、鉱油中 60% 分散物) の攪拌した懸濁液にアルゴン下、室温で滴下した。次に二硫化炭素 1.09 ml (18.1 mmol) を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を 2 時間続け、その後、ヨウ化メチル 2.26 ml (36.2 mmol) を外側水浴で冷却しながら滴下し、攪拌を更に 16 時間続けた。次に反応混合物を氷冷水 1 リットルに注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、ヘキサンで

洗浄し、真空下で乾燥させて、5-(2-シアノ-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロイル)フラン-2-カルボニトリル 3.50 g (73%) を緑色の結晶質固体として得た。EI-MS  $m/e$  (%): 264 ( $M^+$ , 25), 263 ( $[M-H]^+$ , 30), 249 ( $[M-CH_3]^+$ , 40), 195 (37), 120 (100)。

#### 【1073】

c) 2-アミノ-4-(5-シアノフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

Rudorf及びAugustin (J. Prakt. Chem. 1978, 320, 576) の方法に従って、DMF 5ml中の5-(2-シアノ-3,3-ビスメチルスルファニルアクリロイル)フラン-2-カルボニトリル 300mg (1.13mmol)、グアニジン硝酸塩 166mg (1.36mmol) 及びトリエチルアミン 0.40ml (2.84mmol) の溶液を還流下、1時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、水 250ml に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、2-アミノ-4-(5-シアノフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル 120mg (41%) を明黄色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 256 ( $[M-H]^+$ , 100)。

#### 【1074】

実施例471と同様にして、下記を得た。

#### 【1075】

実施例511

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 388 ( $M\{^{81}Br\}+H^+$ , 100), 386 ( $M\{^{79}Br\}+H^+$ , 98)

。

#### 【1076】

実施例512



2-アミノ-4-(2-ブロモベンジルアミノ)-6-(5-ブロモフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-(2-ブロモベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 451 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 449 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

#### 【1077】

##### 実施例513

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 388 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 386 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 90)。

#### 【1078】

実施例199と同様にして下記を得た：

#### 【1079】

##### 実施例514

2-アミノ-4-(5-メトキシメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-(5-メトキシメチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 368 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 【1080】

##### 実施例515

2-アミノ-4-(2-クロロベンジルアミノ)-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-メタンスルフィニル-6-ピラゾール-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-クロロベンジルアミン及びDBUから。EI-MS  $m/e$  (%): 327 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}^+$ , 10), 325 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}^+$ , 35), 290 ( $[M-Cl]^+$ , 1)。

00)。

### 【1081】

実施例471と同様にして下記を得た：

### 【1082】

実施例516

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS m/e (%)：388 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ ，100)，386 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ ，95)。

### 【1083】

実施例517

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-[3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル]-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-[ (3,5-ジメチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS m/e (%)：401 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ ，100)，399 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ ，90)。

### 【1084】

実施例510と同様にして下記を得た：

### 【1085】

実施例518

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

4-ブロモフラン-2-カルボン酸メチルエステル及びTHF中の水素化ナトリウムとアセトニトリルから。次にDMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素とヨウ化メチルによる処理。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンによる処理。ES-MS m/e (%)：313 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ ，65)，311 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ ，100)。

。

## 【1086】

実施例471と同様にして、下記を得た。

## 【1087】

## 実施例519

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-ブロモスクシンイミドから。ES-MS m/e (%): 387 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 385 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 85)。

## 【1088】

実施例199と同様にして下記を得た：

## 【1089】

## 実施例520

## 【1090】

2-アミノ-4-(5-シアノフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(5-シアノフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 347 ( $[M-H]^-$ , 100)。

## 【1091】

## 実施例521

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 404 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 85), 402 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

## 【1092】

## 実施例522

N-ベンゾイル-N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-2-イル]ベンズアミド

ピリジン2ml中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル200mg(0.62mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン8mg(0.06mmol)の攪拌した溶液に、臭化ベンゾイル0.73ml(6.18mmol)を滴下し、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルに分配した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(1/2酢酸エチル/ヘキサン、次に1/1酢酸エチル/ヘキサン、次に酢酸エチル)に付し、続いてエーテルで混練して、N-ベンゾイル-N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-2-イル]ベンズアミド100mg(30%)を白色の結晶質固体として得た。ES-MS m/e (%): 532 (M+H<sup>+</sup>, 68)。

## 【1093】

## 実施例523

2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピラジン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル

無水DMF 10ml中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル1.11g(4.52mmol)のアルゴン下、室温で攪拌した溶液に、2-(トリ-n-ブチルスタンナニル)ピラジン2.00g(5.42mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド190mg(0.27mmol)及び酸化銅(II)431mg(5.42mmol)を加えた。反応混合物を還流下、18時間加熱し、次に室温に冷却し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1/1、次に酢酸エチル)に付して、2-アミノ-4-メチルスルファニル-6-ピラジン-2-イルピリミジン-5-カルボニトリル344mg(31%)をオフホワイト色の結晶質固体として得た。EI-MS m/e (%): 244 (M<sup>+</sup>, 100), 243 ([M-H]<sup>+</sup>, 40), 190 (55)。

## 【1094】

## 実施例524

2-アミノ-4-(5-シアノメチルフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

無水THF 25ml中のアセトニトリル0.2ml (3.72mmol) のアルゴン下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で撹拌した溶液に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液(トルエン中0.5M)3.3ml (1.65mmol)を滴下し、撹拌を1時間続けた。次に溶液を、THF 25ml中の2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル300mg (0.75mmol)の溶液にカニューレを介して $-78^{\circ}\text{C}$ で滴下して移し、撹拌を $-78^{\circ}\text{C}$ で5時間、 $-40^{\circ}\text{C}$ で1時間続けた。次に反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応停止させた。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン4/1、次に酢酸エチル)に付して、2-アミノ-4-(5-シアノメチルフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエチルスルファニル)ピリミジン-5-カルボニトリル22mg (8%)を褐色の結晶質固体として得た。ES-MS  $m/e$  (%): 385 ( $M+Na^{+}$ , 45), 363 ( $M+H^{+}$ , 100)。

## 【1095】

実施例476と同様にして、下記を得た。

## 【1096】

## 実施例525

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 344 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^{+}$ , 30), 342 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^{+}$ , 100)。

## 【1097】

## 実施例526

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)メトキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-(3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)メトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS m/e (%): 358 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 356 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【1098】

実施例497と同様にして下記を得た：

#### 【1099】

#### 実施例527

2-アミノ-4-(4-クロロピラゾール-1-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

NMP中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロピラゾール及び炭酸セシウムから。EI-MS m/e (%): 269 ( $M\{^{37}\text{Cl}\}+H^+$ , 30), 267 ( $M\{^{35}\text{Cl}\}+H^+$ , 100)。

#### 【1100】

#### 実施例528

2-アミノ-4-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

NMP中の2-アミノ-4-ブロモ-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ブロモピラゾール及び炭酸セシウムから。EI-MS m/e (%): 313 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 95), 311 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 100)。

#### 【1101】

実施例510と同様にして下記を得た：

#### 【1102】

#### 実施例529

2-アミノ-4-(4-シアノフラン-2-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル

4-シアノフラン-2-カルボン酸メチルエステル及びTHF中の水素化ナト

リウムとアセトニトリルから。次にDMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素とヨウ化メチルによる処理。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンによる処理。EI-MS  $m/e$  (%): 257 ( $M^+$ , 35), 256 ( $[M-H]^+$ , 100)。

### 【1103】

実施例476と同様にして、下記を得た。

### 【1104】

#### 実施例530

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 344 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 35), 342 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

### 【1105】

#### 実施例531

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DMF中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル及びN-クロロスクシンイミドから。ES-MS  $m/e$  (%): 344 ( $M\{^{37}Cl\}+H^+$ , 35), 342 ( $M\{^{35}Cl\}+H^+$ , 100)。

### 【1106】

実施例199と同様にして下記を得た：

### 【1107】

#### 実施例532

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、5-メチル-2-ピリジンメ

タノール及びD B Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 388 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 386 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

## 【1108】

## 実施例533

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3, 5-ジメチル-2-ピリジンメタノール及びD B Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 402 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 400 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 95)。

## 【1109】

## 実施例534

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、3-メチル-2-ピリジンメタノール及びD B Uから。ES-MS  $m/e$  (%): 388 ( $M\{^{81}\text{Br}\}+H^+$ , 100), 386 ( $M\{^{79}\text{Br}\}+H^+$ , 80)。

## 【1110】

## 実施例535

2-アミノ-4-(4-シアノフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-シアノフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びD B Uから。EI-MS  $m/e$  (%): 348 ( $M^+$ , 90), 347 ( $[M-H]^+$ , 65), 138 (100), 106 (70)。

## 【1111】

実施例509と同様にして下記を得た：

## 【1112】



## 実施例 5 3 6

2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチルフラン-2-イル)-6-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル

5-ジフルオロメチルフラン-2-カルボン酸メチルエステル及びTHF中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドとアセトニトリルから。次にDMSO中の水素化ナトリウム、二硫化炭素とヨウ化メチルによる処理。次にDMF中のグアニジン硝酸塩とトリエチルアミンによる処理。EI-MS m/e (%): 282 ( $M^+$ , 50), 281 ( $[M-H]^+$ , 100)。

【1 1 1 3】

実施例 4 3 4と同様にして、下記を得た。

【1 1 1 4】

## 実施例 5 3 7

N-(5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イル-4-{[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ベンズアミド

DMF中の2-(フラン-2-カルボニル)-3,3-ビス-メチルスルファニル-アクリロニトリル、N-(4-{[(2-メトキシエチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ベンゾイル)-グアニジン及びトリエチルアミンから。ES-MS m/e (%): 438 ( $M+H^+$ , 100)。

【1 1 1 5】

実施例 1 9 9と同様にして下記を得た：

【1 1 1 6】

## 実施例 5 3 8

2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチルフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチルフラン-2-イル)-6-メタンスルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、2-メルカプトエチルピリジン及びDBUから。ES-MS m/e (%): 374 ( $M+H^+$ , 100)。

【1 1 1 7】

## 実施例539

ジメチルカルバミン酸6-(2-アミノ-5-シアノ-6-フラン-2-イル-  
ピリミジン-4-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イルエステル

DME中の2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-メタンスルフィニル-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、ジメチルカルバミン酸6-ヒドロキシメチル-  
ピリジン-3-イルエステル及びDBUから。ES-MS  $m/e$  (%): 403 ( $M+Na^+$ , 45),  
381 ( $M+H^+$ , 100)。

【1118】

## 実施例540

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-[(5-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル

DME中の2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-メタン  
スルフィニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、C-(5-メチル-ピリジン  
-2-イル)-メチルアミン二塩酸塩及びDBUから。387 ( $M\{^{81}Br\}+H^+$ , 100),  
385 ( $M\{^{79}Br\}+H^+$ , 95)。

【1119】

実施例509と同様にして下記を得た：

【1120】

## 実施例541

2-アミノ-4-(5-フルオロメチルフラン-2-イル)-6-メチルスル  
ファニルピリミジン-5-カルボニトリル

5-フルオロメチルフラン-2-カルボン酸エチルエステル及びTHF中のリ  
チウムビス(トリメチルシリル)アミドとアセトニトリルから。次にDMSO中  
の水素化ナトリウム、二硫化炭素とヨウ化メチルによる処理。次にDMF中のグ  
アニジン硝酸塩とトリエチルアミンによる処理。ES-MS  $m/e$  (%): 263 ( $[M-H]^+$ ,  
100)。

## 【手続補正書】

【提出日】平成14年8月21日(2002. 8. 21)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

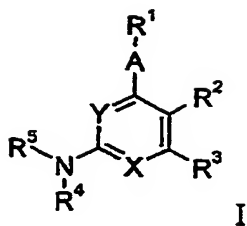
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I：

【化1】



〔式中、Aは、結合、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 又は $-O-$ であり；

X/Yは、互いに独立して、 $-N=$ 若しくは $=N-$ 、 $-CH=$ 若しくは $=CH-$ 、 $-C(シアノ)=$ 若しくは $=C(シアノ)-$ 、又は $-C[C(S)-NH_2]=$ 若しくは $=C[C(S)-NH_2]-$ であって、X又はYの少なくとも一方は窒素であり；

$R^1$ は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲン、シアノ、シクロアルキル、又は下記の基：

- $-(CH_2)_n-C(O)O-$ 低級アルキル、
- $-(CH_2)_n-C(O)O-$ 低級アルキルフェニル、
- $-(CH_2)_n-NH-C(O)O-$ 低級アルキルフェニル、
- $-(CH_2)_n-O-$ 低級アルキル、
- $-(CH_2)_n-O-$ フェニル、
- $-(CH_2)_n-NH-$ フェニル、

場合によりヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキル、 $\text{CF}_3$ —低級アルケニル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、アミノ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ —ジ低級アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ —低級アルキル若しくは $-\text{S}(\text{O})_2$ —低級アルキルから選択される1又は2個の置換基で置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —フェニルであるか、あるいは

$-(\text{CH}_2)_n$ —モルホリニル、

場合により低級アルキル若しくはベンジルで置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —アミノ、

場合により低級アルキルで置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —ピペリジン—1—イル若しくは $-(\text{CH}_2)_n$ —ピペリジン—3—イル、

場合により低級アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 若しくは $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ から選択される1又は2個の置換基で置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —ピリジン—2—イル、 $-(\text{CH}_2)_n$ —ピリジン—3—イル、又は $-(\text{CH}_2)_n$ —ピリジン—4—イルであるか、あるいは

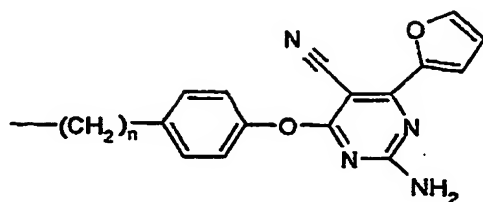
場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —NH—ピリジン—2—イル、

場合により低級アルキル、フェニル若しくはカルボニルフェニルで置換された、 $-(\text{CH}_2)_n$ —ピペラジン—4—イル、

場合によりハロゲンで置換された $-(\text{CH}_2)_n$ —フェニル— $\text{OC}(\text{O})$ —フェニル、又は

基：

【化2】



$-(\text{CH}_2)_n$ —S—フェニル若しくは $-(\text{CH}_2)_n$ — $\text{S}(\text{O})_2$ —フェニル、  
 $-(\text{CH}_2)_n$ —S—低級アルキル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (CH=CH) — フェニル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — (CH≡CH) — フェニル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — NH — シクロアルキル、

場合によりアミノ若しくはニトロで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — NH — フェニル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — テトラヒドロピラン — 4 — イル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — キノリン — 2 — イル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — ナフチル若しくは — (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — NH — ナフチル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — 3, 4 — ジヒドロ — 1 H — イソキノリン — 2 — イル、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、

場合によりハロゲンで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — NH — S (O)<sub>2</sub> — フェニル、

場合により低級アルキルで置換された、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — 1, 2, 3, 4 — テトラヒドロキノリン — 2 — イル、あるいは

— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — フラニルであり；

R<sup>2</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、  
— C (O) — 低級アルキル、— C (O) O — 低級アルキル、— C (O) O — 低級アルキルフェニル、低級アルキニルフェニル、低級アルケニル — C (O) O — 低級アルキル、低級アルケニル — シアノ、又は場合によりハロゲンで置換されたフェニルであり、

R<sup>3</sup> は、低級アルキル、又は  
場合により低級アルキル、低級アルコキシ若しくはハロゲンで置換された、フェニルであるか、あるいは

場合により低級アルキル、— S — 低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、— C (O) O — 低級アルキル、— C (=CH<sub>2</sub>) — O — 低級アルキル、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — ハロゲン、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — OH、— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> — 低級アルコキシ、シアノ、CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fで置換された、チエン — 2 — イル又はフル — 2 — イルであるか、あるいは

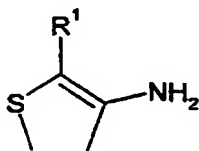
2, 3 — ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ — 6 — イル、

ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル、  
 イソオキサゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、  
 -C(=CH<sub>2</sub>)O-低級アルキル、  
 4, 5-ジヒドロフラン-2-イル、  
 5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル、  
 オキサゾール-2-イル、  
 ベンゾフラニル、  
 ピラジン-2-イル、  
 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、  
 場合により低級アルキルで置換された、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル、  
 -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ピリジル、又は  
 場合により低級アルキル若しくはハロゲンで置換された、ピラゾール-1-イル  
 であり、

$R^4/R^5$  は、互いに独立して、水素、場合によりハロゲン若しくは-CH<sub>2</sub>N  
 (R)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低級アルキルで置換された、-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェ  
 ニルであるか、又は場合により低級アルコキシ若しくは-C(O)-フェニルで  
 置換された、フェニルであり：

Rは、水素若しくは低級アルキルであるか；あるいは  
 A及び $R^2$  は、二つの炭素原子と一緒に、

【化3】



であってもよく、

nは、0、1、2、3又は4であり；

mは、1又は2である]

で示される化合物、及び薬学的に許容され得るその塩の、アデノシン受容体リガ  
 ンドに関する治療適応症を表す疾病の制御又は治療のための医薬を製造するため

の使用。

【請求項2】 治療適応症が、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作、物質乱用、鎮静を包含し、それらが、筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として活性であり得る、請求項1記載の式Iの化合物の使用。

【請求項3】 適応症が、ある種の抑うつ性障害、神経保護及びパーキンソン病の制御又は治療のための  $A_{2A}$  受容体アンタゴニストに基く、請求項1又は2記載の式Iの化合物の使用。

【請求項4】 請求項1の式Iによる式II：

【化4】

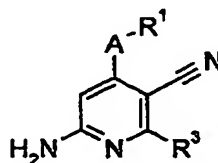


II

〔式中、置換基  $A$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、請求項1に定義されたとおりである〕  
で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項5】 請求項1の式Iによる式III：

【化5】

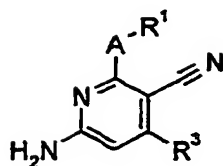


III

〔式中、置換基  $A$ 、 $R^1$  及び  $R^3$  は、請求項1に定義されたとおりである〕  
で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項6】 請求項1の式Iによる式IV：

## 【化6】



## IV

〔式中、置換基A、 $R^1$ 及び $R^3$ は、請求項1に定義されたとおりである〕  
 で示される化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項7】 Aが、 $-NH-$ であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項8】 化合物が、  
 2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリ



ミジン-2, 4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロキノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボ  
ニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-  
イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-プロモ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ

リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔2-(ピリジン-2-イルアミノ)-  
-エチルアミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-〔(ベンゾ〔1, 3〕ジオキサール-5-イル-メチル)-ア  
ミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(4-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-ブromo-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(5-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(イソキノリン-3-イル-メチル  
)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-〔(3-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-〔(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イ  
ル-メチル)-アミノ〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニト

リル、

2-アミノ-4-〔3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル〕-アミノ  
〕-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル)-6-〔(4-メチル-  
ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ〕-ピリミジン-5-カルボニトリ  
ル、又は

2-アミノ-4-(2-ブロモ-ベンジルアミノ)-6-(5-ブロモ-フラン  
-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項7記載の使用。

【請求項9】 Aが、-O-であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義された  
とおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に  
記載された使用。

【請求項10】 化合物が、

2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニ  
トリル、

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カ  
ルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-  
カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリ  
ミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-  
5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カ  
ルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニ  
トリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジ

ン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチルフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチルフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 5-ジメチルピリジン-2-イル-メトキシ)-6-(5-メチルフラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、請求項

9記載の使用。

【請求項11】 Aが、 $-S-$ であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項12】 化合物が、

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2

－イル－エチルスルファニル)－ピリミジン－5－カルボニトリル、  
2－アミノ－4－(4－ブロモ－フラン－2－イル)－6－(2－ピリジン－2－イル－エチルスルファニル)－ピリミジン－5－カルボニトリル、  
2－アミノ－4－(5－シアノメチル－フラン－2－イル)－6－(2－ピリジン－2－イル－エチルスルファニル)－ピリミジン－5－カルボニトリル、  
2－アミノ－4－(4－シアノ－フラン－2－イル)－6－(2－ピリジン－2－イル－エチルスルファニル)－ピリミジン－5－カルボニトリル、又は  
2－アミノ－4－(5－ジフルオロメチル－フラン－2－イル)－6－(2－ピリジン－2－イル－エチルスルファニル)－ピリミジン－5－カルボニトリルである、請求項11記載の使用。

【請求項13】 Aが、結合であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項14】 化合物が、  
2－アミノ－4－フラン－2－イル－6－ピペリジン－1－イル－ピリミジン－5－カルボニトリル、  
2－アミノ－6－フラン－2－イル－ピリミジン－4，5－ジカルボニトリル、  
2－アミノ－4－フラン－2－イル－6－フェニル－ピリミジン－5－カルボニトリル、  
(E)－2－アミノ－4－フラン－2－イル－6－スチリル－ピリミジン－5－カルボニトリル、又は  
2－アミノ－4－(3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル)－6－フラン－2－イル－ピリミジン－5－カルボニトリルである、請求項13記載の使用。

【請求項15】 Aが、－NH－、－O－又は－S－であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義されたとおりである、請求項5に記載された式IIIの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項16】 化合物が、  
6－アミノ－2－フラン－2－イル－4－(ピリジン－2－イル－メトキシ)－

ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、又は

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ニコチノニトリルである、請求項15記載の使用。

【請求項17】 X及びYが、窒素であり、Aが、-O-、-NH-又は-S-であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン又はニトロであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項18】 化合物が、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、

4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリ



ミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イルアミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、又は  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミンである、請求項17記載の使用。

【請求項19】 Xが、 $=C$  (シアノ)-であり、Yが、 $-N=$ であり、Aが、 $-S-$ であり、 $R^2$ が、 $CN$ であり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項20】 化合物が、2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフェン-2-イルピリジン-3, 5-ジカルボニトリルである、請求項19記載の使用。

【請求項21】 X及びYが、窒素であり、Aが、 $-S-$ であり、 $R^2$ が、

シアノであり、 $R^5$ が、 $-C(O)-$ フェニルであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物についての、請求項1～3に記載された使用。

【請求項22】 化合物が、 $N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-$ ベンズアミドである、請求項21記載の使用。

【請求項23】 請求項1～22に記載の式Iの化合物及び薬学的に許容され得るその塩の1種類又はそれ以上、ならびに薬学的に許容され得る賦形剤を含有する、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経保護、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸欠失、うつ病、喘息、アレルギー性応答、低酸素症、虚血症、発作、物質乱用、鎮静の制御又は治療のため、ならびに筋弛緩剤、抗精神病剤、抗てんかん剤、抗けいれん剤及び心臓保護剤として用いるための医薬であって、化合物が、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブromo-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(ピリジン-2-イル-アミノ  
)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-メチル)-ア  
ミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3,4-ジメチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イ  
ル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ブromo-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イル  
メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(イソキノリン-3-イル-メチル  
)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(3-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イ

ルーメチル) -アミノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3, 5-ジメチルーピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロフラン-2-イル) -6-[(4-メチルーピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ブロモベンジルアミノ) -6-(5-ブロモフラン-2-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロポキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ  
) -ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリ  
ジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(ピリジン-2-イ  
ル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ)  
-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ  
) -ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-  
メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル)-6-(2-ピリジン-2-イル  
-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、
- 2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2

ーイルーエトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ーメチルーフランー2ーイル)ー6ー(3ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(3, 5ージメチルーピリジンー2ーイルメトキシ)ー6ー(  
5ーメチルーフランー2ーイル)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(5ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(3ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(2ーピリジンー2  
ーイルーエトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ークロローフランー2ーイル)ー6ー(2ーピリジンー2  
ーイルーエトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ークロローフランー2ーイル)ー6ー(3, 5ージメチル  
ーピリジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ークロローフランー2ーイル)ー6ー(3ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(5ークロローフランー2ーイル)ー6ー(5ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(4ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(5ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(4ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(3, 5ージメチル  
ーピリジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル、  
2ーアミノー4ー(4ーブロモーフランー2ーイル)ー6ー(3ーメチルーピリ  
ジンー2ーイルーメトキシ)ーピリミジンー5ーカルボニトリル)、  
2ーアミノー4ー(2, 3ージヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシンー6ーイル  
)ー6ーメチルスルファニルーピリミジンー5ーカルボニトリル  
2ーアミノー4ーベンジルスルファニルー6ーフランー2ーイルーピリミジンー  
5ーカルボニトリル、

2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピ



リジン-2-イル-エチルスルファニル) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-  
5-カルボニトリル、

2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニ  
トリル、

(E) -2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-  
カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) -6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -  
ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルス  
ルファニル) -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジル  
アミノ) -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル) -  
アミノ] -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル) -  
アミノ] -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メチル) -ア  
ミノ] -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(5-メチル-ピリジン-2-イル  
-メチル) -アミノ] -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-  
メトキシ) -ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ  
) -ニコチノニトリル、

5-プロモ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -

ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-クロロ-6-フラン-2-イル-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン、  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロポキシ)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-ベンジルスルファニル-5-クロロ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-2-イル-アミン、  
4-フラン-2-イル-5-ヨード-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-ブロモ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル-アミン、  
2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-チオフエン-2-イル-ピリジン-3, 5-ジカルボニトリル、又は

N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-2-イル]-ベンズアミドである医薬。

【請求項24】 Aが、-NH-であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物であって、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-プロピルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(4-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-(5-メチル-フラン-2-イル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

6-フラン-2-イル-5-ニトロ-N4-(3-フェニル-プロピル)-ピリミジン-2,4-ジアミン、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ベンジルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-

ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-メトキシベンジルアミノ)-  
ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(キノリン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(ナフタレン-2-イル-メチル)-  
アミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(RS)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(1, 2, 3, 4-テト  
ラヒドロキノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ピリミジン-5-カルボ  
ニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-フェニルスルファニル-エチル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-アミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ジメチルアミノベンジルアミノ)-6-フラン-2-  
イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-エチルアミノ]-6-  
フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-ブロモベンジルアミノ)-6-フラン-2-イル-ピ  
リミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-  
エチルアミノ]-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-メチル)-ア  
ミノ]-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-トリフルオロメチルベンジル  
アミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-トリフルオロメチルベンジル

アミノ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(3, 4-ジメチル-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-プロモ-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-クロロ-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(イソキノリン-3-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-[(3-メチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-ビニル-ベンジルアミノ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4-エチル-ベンジルアミノ) -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-[(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(4, 5-ジヒドロ-フラン-2-イル) -6-[(4-メチル-ピリジン-2-イル-メチル) -アミノ] -ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(2-プロモ-ベンジルアミノ) -6-(5-プロモ-フラン-2-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリルである、化合物。

【請求項25】 Aが、 $-O-$ であり、 $R^1$  及び  $R^3$  が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物であって、

2-アミノ-4-エトキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-ベンジルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルオキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロポキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-シクロヘキシルオキシ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-イソプロポキシ-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェネチルオキシ-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-3-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル)-6-(6-メチル-ピリ

ジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル) -6-(ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニル-アリルオキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ナフタレン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(イソキノリン-3-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(4-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(6-メチル-ピリジン-3-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(3-フルオロ-フェニル) -6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル) -6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-メチル-フラン-2-イル) -6-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(3, 5-ジメチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -6-(5-メチル-フラン-2-イル) -ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-プロモ-フラン-2-イル) -6-(5-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ) -ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3,5-ジメチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(5-クロロフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3,5-ジメチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は  
 2-アミノ-4-(4-ブロモフラン-2-イル)-6-(3-メチルピリジン-2-イル-メトキシ)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、化合物。

【請求項26】 Aが、-S-であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物であって、

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-6-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-ベンジルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-ブチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 2-アミノ-4-エチルスルファニル-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、



2-アミノ-4-フェニル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェネチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(3-フェニルプロピルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(ピリジン-2-イル-メチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-6-チオフエン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-メチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-クロロ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-ブromo-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(5-シアノメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-シアノ-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は  
2-アミノ-4-(5-ジフルオロメチル-フラン-2-イル)-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ピリミジン-5-カルボニトリルである、化合物。

【請求項27】 Aが、結合であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が、請求項1に定義されたとおりである、請求項4に記載された式IIの化合物であって、

2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

2-アミノ-6-フラン-2-イル-ピリミジン-4, 5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-フェニル-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(E)-2-アミノ-4-フラン-2-イル-6-スチリル-ピリミジン-5-カルボニトリル、又は

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-6-フラン-2-イル-ピリミジン-5-カルボニトリルである、化合物。

【請求項28】 Aが、-NH-、-O-又は-S-であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が、請求項1に定義されたとおりである、請求項5に記載された式IIIの化合物であって、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファニル)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(キノリン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-[(5-メチル-ピリジン-2-イル-メチル)-アミノ]-ニコチノニトリル、

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(3-メチル-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ニコチノニトリル、又は

6-アミノ-2-フラン-2-イル-4-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ

）－ニコチノニトリルである、化合物。

【請求項29】 X及びYが、窒素であり、Aが、－O－、－NH－又は－S－であり、R<sup>2</sup>が、ハロゲン又はニトロであり、その他の置換基が、請求項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物であって、

5－ブロモ－4－フラン－2－イル－6－（ピリジン－2－イル－メトキシ）－ピリミジン－2－イル－アミン、

5－ブロモ－6－フラン－2－イル－N4－（3－フェニル－プロピル）－ピリミジン－2，4－ジアミン、

5－ブロモ－4－フラン－2－イル－6－（3－フェニル－プロポキシ）－ピリミジン－2－イル－アミン、

4－フラン－2－イル－5－ヨード－6－（3－フェニル－プロポキシ）－ピリミジン－2－イル－アミン、

5－ブロモ－4－フラン－2－イル－6－フェネチルスルファニル－ピリミジン－2－イルアミン、

5－ブロモ－4－フラン－2－イル－6－（3－フェニル－アリルオキシ）－ピリミジン－2－イル－アミン、

4－ベンジルオキシ－6－フラン－2－イル－5－ニトロ－ピリミジン－2－イル－アミン、

5－クロロ－6－フラン－2－イル－N4－（3－フェニル－プロピル）－ピリミジン－2，4－ジアミン、

5－クロロ－4－フラン－2－イル－6－（3－フェニル－プロポキシ）－ピリミジン－2－イル－アミン、

5－クロロ－4－フラン－2－イル－6－フェネチルオキシ－ピリミジン－2－イル－アミン、

4－ベンジルスルファニル－5－クロロ－6－フラン－2－イル－ピリミジン－2－イル－アミン、

4－フラン－2－イル－5－ヨード－6－（2－ピリジン－2－イル－エチルスルファニル）－ピリミジン－2－イル－アミン、

5－ブロモ－4－フラン－2－イル－6－（2－ピリジン－2－イル－エチルス

ルファニル) -ピリミジン-2-イル-アミン、又は  
5-クロロ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エチルス  
ルファニル) -ピリミジン-2-イル-アミンである、化合物。

【請求項30】 Xが、 $=C$  (シアノ) -であり、Yが、 $-N=$ であり、A  
が、 $-S-$ であり、 $R^2$  が、 $CN$ であり、その他の置換基が、請求項1に定義さ  
れたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物であって、2-アミノ-  
6-ベンジルスルファニル-4-チオフェン-2-イルピリジン-3, 5-ジカ  
ルボニトリルである化合物。

【請求項31】 X及びYが、窒素であり、Aが、 $-S-$ であり、 $R^2$  が、  
シアノであり、 $R^5$  が、 $-C(O)-$ フェニルであり、その他の置換基が、請求  
項1に定義されたとおりである、請求項1に記載された式Iの化合物であって、  
 $N-[5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-(2-ピリジン-2-イル-エ  
チルスルファニル) -ピリミジン-2-イル]$  -ベンズアミドである化合物。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						Internal Application No PCT/EP 01/01679
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	A61K31/505	A61K31/44	A61P25/28	C07D405/04	C07D405/14	
	C07D239/46	C07D401/12	C07D409/14	C07D409/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	A61K	A61P	C07D			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
PAJ, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, SCISEARCH, CHEM ABS Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 09, 30 September 1996 (1996-09-30) & JP 08 134044 A (NIPPON SHOJI KK), 28 May 1996 (1996-05-28) abstract				1-3, 23, 32	
X	WO 99 41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19 August 1999 (1999-08-19) page 1, line 10-13 claim 1				23, 32	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'Z' document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
6 September 2001				13/09/2001		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018				Authorized officer  Brunnauer, H		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Interna  
 of Application No  
 PCT/EP 01/01679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 11, 30 September 1999 (1999-09-30) & JP 11 158073 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 15 June 1999 (1999-06-15) abstract ---	23, 32
A	EP 0 544 445 A (ICI PLC) 2 June 1993 (1993-06-02) page 2, line 1-5 page 7, line 15-18 claim 1 ---	1-32
A	EP D 806 418 A (NIPPON SHOJI KAISHA LIMITED) 12 November 1997 (1997-11-12) page 3, line 5-7 page 3, line 41 -page 5, line 50 page 27-49; tables 1-23 -----	1-32

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1

Present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds and methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/methods claimed. In the present case, the claim so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claim which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds/methods of claims 4-22 and 24-31.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 01/01679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 08134044 A	28-05-1996	NONE	
WO 9941253 A	19-08-1999	AU 2599999 A CN 1297447 T EP 1056742 A US 6200977 B	30-08-1999 30-05-2001 06-12-2000 13-03-2001
JP 11158073 A	15-06-1999	NONE	
EP 0544445 A	02-06-1993	CA 2082333 A JP 6157540 A US 5500428 A US 5300509 A	26-05-1993 03-06-1994 19-03-1996 05-04-1994
EP 0806418 A	12-11-1997	JP 9301958 A US 6080750 A	25-11-1997 27-06-2000



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターミナル (参考)
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	
31/506		31/506	
31/513		31/513	
31/519		31/519	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 9/04		A 6 1 P 9/04	
9/10		9/10	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
21/02		21/02	
25/04		25/04	
25/08		25/08	
25/16		25/16	
25/18		25/18	
25/20		25/20	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
25/30		25/30	
37/08		37/08	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/85		C 0 7 D 213/85	
239/42		239/42	Z
239/47		239/47	Z
239/48		239/48	
401/12		401/12	
401/14		401/14	
403/04		403/04	
407/04		407/04	
407/14		407/14	
409/04		409/04	
409/14		409/14	
413/04		413/04	
495/04	1 0 5	495/04	1 0 5 Z